



# PATHOLOGIE UND BAKTERIOLOGIE DER ENDOKARDITIS

VON

R. BÖHMIG UND P. KLEIN

MIT 104 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG  
BERLIN GÖTTINGEN · HEIDELBERG  
1953

ALLE RECHTE INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDSPRACHEN VORBEHALTEN  
OHNE AUSDRÜCKLICHE GENEHMIGUNG DES VERLAGES  
IST ES AUCH NICHT GESTATTET DIESES BUCH ODER TEILE DARAUS  
ALF MECHANISCHEN WEGE (PHOTOKOPIE MIKROKOPIE) ZU VERVIELFÄLTIGEN  
COPYRIGHT 1953 BY SPRINGER VERLAG OHG  
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG  
PRINTED IN GERMANY

DRUCK DER UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI STÜRTZ AG WÜRZBURG





## Vorwort

zweiten Weltkriegs und in der Nachkriegszeit erneut eine große Erkrankungswelle an Endocarditis lenta zu vielfacher aber nur klinischer Mitteilung führte. Erwähnenswert sind noch spezielle Untersuchungen in Frankreich aus dem Jahre 1936/37 und eine große Gemeinschaftsarbeit von Kohn, Pathologie und Bakteriologie in Spanien aus dem Jahre 1949.

Die Bearbeitung und Darstellung beruht auf der Beobachtung und Untersuchung von 300 obduzierten Endokarditisfällen der Jahre 1947—1951. Die Blutkulturstudien sind sowohl zu Lebzeiten an den obduzierten Kranken, in hundert Krankenmaterial der Kliniken als auch an Kranken der Lehranstalt für Dentisten ausgeführt worden. Die pathologisch anatomischen Kapitel hat B., die bakteriologisch immunbiologischen Abschnitte hat K. bearbeitet.

Wir möchten nicht versäumen an dieser Stelle den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Instituts für die vielfältige und bereitwillige Hilfe bei der Ausführung der Untersuchungen zu danken. Desgleichen richtet sich unser Dank an alle Stellen die uns durch Überlassung von Material und Schrifttum unterstützt haben und an den Springer Verlag für die schöne Ausstattung und alles Entgegenkommen.

Karlsruhe September 1952

R. BÜHME. P. KLEIN.

## Inhaltsverzeichnis.

Leitende Gesichtspunkte der Endokarditisforschung seit 1924	Seite
I Allgemeine Pathologie der Endokarditis	4
I Bemerkungen zur normalen Anatomie	4
II Die Formen der akuten Entzündung	6
1 Serosc Entzündung	6
2 Sogenannte fibrinoide Degeneration bzw. Nekrose und interstitielle fibrinöse Entzündung	15
3	23
4	25
5	30
6	33
III Das Verhalten der Gewebe	36
1 Endothel	36
2 Tiefe Klappenschichten	38
3 Sehnenfaden	40
4 Grundsubstanz	41
5 Vascularisation — Gefäße	44
6 Desmolytische Prozesse (kollagen Elastica Silberfibrille)	46
7 Proliferative Erscheinungen	49
IV Die Formen der chronischen Entzündung	52
1 Sklerose und Hyalinose	52
2 Lipoidose	56
3 Verkalkung	57
4 Verwachsung und Schrumpfung	57
5 Endokardsklerosen	59
6 LAMBLsche Excrecenzen (L E)	59
B. Grundlagen der Bakteriologie der Endokarditis	65
I Erregernachweis in vivo	65
1	65
2	65
3	71
4	75
5	79
6	81
7	82
II	84
1	84
2	85
3	89
4	87
III Prinzipien der Streptokokkenidentifizierung	90
1	91
2	92
3	94
4	95
5 Das Viridansproblem	99

	Seite
I Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (L.)	108
I Endocarditis serosa (L. s.)	108
1 Vorkommen und Häufigkeit	108
2 Makroskopischer Befund	108
3 Mikroskopischer Befund	112
4 Anatomische Bedeutung	115
5 Klinische Bedeutung	117
II Endocarditis fibrinosa (E f.)	118
a) Endocarditis verrucosa simplex (E v s.)	118
1 Häufigkeit und Vorkommen	118
2 Makroskopischer Befund	118
3 Mikroskopischer Befund	120
4 Anatomische Bedeutung	123
5 Klinische Bedeutung	124
6 Bakteriologischer Befund	126
7 Klinische Bedeutung	126
b) Endocarditis verrucosa rheumatica (E v r.)	126
1 Vorkommen und Häufigkeit	126
2 Makroskopischer Befund	128
3 Mikroskopischer Befund	130
4 Anatomische Bedeutung	140
5 Klinische Bedeutung	146
6 Bakteriologischer Befund	147
7 Klinische Bedeutung	149
III Endocarditis chronica fibrosa (L. chr.)	149
1 Vorkommen und Häufigkeit	149
2 Makroskopischer Befund	150
3 Mikroskopischer Befund	152
4 Bakteriologischer Befund	155
5 Anatomische Bedeutung	155
6 Klinische Bedeutung	157
IV Pathogenetische Faktoren der ohne bakterielle Klappenbeziehung entstehenden Formen der Endokarditis	158
1 Vorkommen und Häufigkeit	158
2 Makroskopischer Befund	159
3 Mikroskopischer Befund	160
4 Anatomische Bedeutung	160
5 Klinische Bedeutung	160
V Endocarditis granulomatosa (L. gr.)	167
a) Akute bakterielle Endokarditis (a b f.)	167
1 Vorkommen und Häufigkeit	167
2 Makroskopischer Befund	168
3 Mikroskopischer Befund	169
4 Anatomische Bedeutung	171
5 Klinische Bedeutung	172
6 Bakteriologischer Befund	174
7 Klinische Bedeutung	174
b) Endocarditis ulcero polyposa (E p.)	175
1 Vorkommen und Häufigkeit	175
2 Makroskopischer Befund	177
3 Mikroskopischer Befund	178
4 Bakteriologischer Befund	180
5 Anatomische Bedeutung	186
6 Mitbeteiligung anderer Organe	192
7 Klinische Bedeutung	196

	Seite
VI Pathogenetische Faktoren der granulomatösen Endokarditis	197
1	197
2	201
3	208
4 Spezielle Bakteriologie der granulomatösen Endokarditis	211
5 Erregerqualität und Reaktionslage Antikörperbildung	214
6 Die abakteriämischen Formen	218
VII Die Grundlagen der antimikrobiellen Therapie	227
1	229
2	237
3	241
4	242
5	243
VIII Endocarditis fetalis	245
D Die Übergänge der anatomischen Formen und die Beziehungen untereinander	248
Bezeichnung	
I Experimentelle Endokarditis	252
I Experimentelle Möglichkeiten	257
1 Klappentrauma und bakterielle Besiedlung	253
2 Aktivierung des Klappenmesenchyms und bakterielle Besiedlung	253
3 Lokale Anaphylaxie der Herzklappe	256
4 Injektion von Bakterien ohne heterologe Vorbehandlung	260
5 Diskussion der Befunde	261
II Fetus Tierversuche	264
a) Endocarditis serosa (abakterielle E)	264
1 Versuchsanordnung	265
2 Makroskopischer Befund	265
3 Mikroskopischer Befund	267
4 Ergebnis	270
b) Akute bakterielle Endokarditis	271
1 Makroskopischer Befund	271
2 Mikroskopischer Befund	271
3 Bakteriologischer Befund	274
4 Ergebnis	274
I. Ergebnisse für die formale und kausale Genese der Endokarditis, folgerungen für die Klinik	275
Literatur	281
Sachverzeichnis	306

lösung an. Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Resistenz als Hauptkomponenten ist die weniger wichtig gehalten. Die These vertreten, daß besonders der Streptokokken werden konnten (v. ALBERTINI) die Auffindung sehr verschiedener Keimarten bei der Endokarditis tat das Ihre hinzu: die Reaktionsart des Gewebes starker zu bewerten als ihre auslösende Ursache.

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der Forschung auf die Tatsache, daß sich die Ideen über das Primat der Reaktionslage als ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben. In das Gebiet des Bakteriologie mit auch histologischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen gebracht werden sollten, mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden, die sich später als unhaltbar erwiesen haben, wie die Umwandlung der Streptokokken, die Virulenzdrosselung u. a. m. Die Gründe zu diesem Mißton den — ruckschauend betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat, sind dahingehend zu formulieren, daß diese Disziplin zu jener Zeit überfordert wurde. Die Irrtümer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht. Erst durch die Klarheit und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die Voraussetzungen dazu geschaffen worden, die Bakteriologie und Immunbiologie sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufügen, wobei man hat abgestimmte, sprechender Weise befruchtet worden.

Man hat in Deutschland wie in Amerika entweder die alte Annahme von der zu bestatigen versucht der Thrombenbildung.

MAN (1922) zum Teil schon seit Jahrzehnten die Herzklaappenthrombose als ein sekundärer und akzessorischer Prozeß erkannt und dargestellt wurde. Die fibrinoide Entzündung (Entartung, Degeneration, Nekrose) hat in den letzten beiden Jahrzehnten unter der Führung KILGUS eine beherrschende Stellung auch in der Morphogenese der Endokarditis bei amerikanischen Forschern eingenommen, die den größten Beitrag zur Morphologie der Endokarditis seit 20 Jahren leisteten. Im amerikanischen Schrifttum wird dabei Fibrinoid oft als Hyalin

bedeutet oder gebracht.

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Verein mit der morphologischen Bewertung der Abstimmung oder Reaktionslage des Gewebes gestatteten keine starre Creuzziehung mehr, sondern nur noch die Annahme einer gleitenden Gewebsreaktion und Gewebsanpassung. Und damit geriet auch die Morphogenese ins Gleiten oder wie bei v. ALBERTINI ausschließlich in den Blickpunkt der Immunitätsreaktionen, im Sinne einer zusammenfassenden Charakterisierung der

Bei dieser Sachlage die Plattform wechsel

zeichen zugrunde gelegt wurden. Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der F  
d  
a

polyposa gehalten hat, unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endokarditis.

beide Einteilungsprinzipien

carditis verrucosa der rheum

Endokarditis. Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica. Die Stellung der letzteren als Endokarditisform oder als Narbenstadium ist umstritten. Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw. nonbacterial thrombotic Endocarditis LIBMAN SACKS ferner eine atypische verruköse Endokarditis abgegrenzt. Die beiden letztgenannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von LIBMAN als indeterminate Endocarditis bezeichneten Herzklappenentzündungen.

Von den Klinikern hat EDWARDS in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus

Endocarditis wahrscheinlich machen. Bei KELLY (1936) finden wir: Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode, während der das

Kokkenatologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich. Er nimmt ebenso wie VEIL (1939) an, daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat, sofern nicht etwa eine depressorische Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte, die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet, während die Vir

Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinationen und Übergangsfälle hin mit der in unseren Augen keineswegs zwingenden Folgerung, daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen.

lösung an. Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Resistenz als Hauptkomponenten ist die Art der Keime aber gegenüber der Reaktionslage für weniger wichtig gehalten worden, es wurde an Hand alterer Vorstellungen erneut die These vertreten, daß die Pathogenitätsqualitäten der Mikroorganismen, insbesondere der Streptokokken, unter dem Einfluß der Immunität abgewandelt werden konnten (v. ALBERTINI), die Auffindung sehr verschiedener Keimarten bei der Endokarditis tat das Ihrige hinzu, die Reaktionsart des Gewebes stärker zu bewerten als ihre auslösende Ursache.

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der Forschung auf die Tatsache, daß sich die Ideen über das Primat der Reaktionslage als ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben. In das Gebiet des histologischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen gebracht werden sollten mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden die sich später als unhaltbar erwiesen haben, wie die Umwandlung der Streptokokken, die Virulenzdrosselung u. a. m. Die Gründe zu diesem Mißton, den — ruckschauend betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat, und dahingehend zu formulieren, daß diese Disziplin zu jener Zeit überfordert wurde. Die Irrtümer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht. Erst durch die Klarheit und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die Voraussetzungen dazu geschaffen worden, die Bakteriologie und Immunbiologie sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufügen, wobei unter anderem auch die Rheumaforschung mächtige Impulse erhalten hat.

Die Morphogenese der Endokarditis ist von der Erforschung der „abgestimmten“ entzündlichen Gewebsreaktionen in Deutschland nicht in entsprechender Weise befruchtet worden. Man hat in Deutschland wie in Amerika, entweder die alte Annahme von der Thrombenbildung (MAN 1922) zum T „sekundärer“ und „fibrinoide Entzündung“ in beiden Jahrzehnte

bedeutet oder gebracht

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Verein mit der morphologischen Bewertung der „Abstimmung“ oder „Reaktionslage“ des Gewebes gestatteten keine starre Grenzziehung mehr, sondern nur noch die Annahme einer „gleitenden“ Gewebsreaktion und Gewebsanpassung. Und damit geriet auch die Morphogenese ins Gleiten oder, wie bei v. ALBERTINI, ausschließlich in den Blickpunkt der „Immunitätsreaktionen“ im Sinne einer zusammenfassenden Charakterisierung der Abwehrfähigkeit des Makroorganismus.

Bei dieser Sachlage war es gegeben, daß auch die Einteilung der Endokarditis die Plattform wechselte und bald kausale, bald formale, bald klinische Kenn-

zeichen zugrunde gelegt wurden. Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der Einteilung der Pathologen oder ihre Ablehnung besteht heute noch und hat weder der Sache noch der Verständigung genützt. Während in Deutschland sich seit alters her die Einteilung in Endocarditis verrucosa und Endocarditis ulcero-polyposa gehalten hat, unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endocarditis als Hauptgruppen. Im allgemeinen decken sich beide Einteilungsprinzipien. Weiterhin entspricht im Sprachgebrauch die Endocarditis verrucosa der rheumatischen, die Endocarditis ulcerosa der septischen Endocarditis. Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica. Die Stellung der letzteren als Endocarditisform oder als Varietätsstadium ist umstritten. Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw. nonbacterial thrombotic Endocarditis LIBMAN-SACKS ferner eine atypische verruköse Endocarditis abgegrenzt. Die beiden letztgenannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von LIBMAN als indeterminate Endocarditis bezeichneten Herzklappenentzündungen.

Von den Klinikern hat EDEY in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus den anatomischen Formen ihre Bedeutung abgesprochen und eine Zweiteilung in gutartige und bösartige Endocarditis bzw. in solche mit Neigung zur Ausheilung und solche ohne Ausheilungstendenz vorgenommen. So vorteilhaft diese Veremischung am Krankenbett sein mag, soviel Nachteile bringt die darin enthaltene Abwertung der anatomischen und Ursachenforschung. EDEY begründet diesen Schritt mit der Notwendigkeit einer Trennung zwischen klinischem Bedürfnis und anatomischer Unterscheidung. Wir erkennen darin nicht nur eine Warnung für den Pathologen, sondern auch ein mangelndes morphologisches Bedürfnis (Eckert) des Klinikers, das wohl auch die Ursache ist für einige antiquierte anatomische und bakteriologische Anschauungen in klinischen Lehrbüchern. So vertritt EDEY (1929) die Meinung, daß gehauchte Embolen eine mehr verruköse Endocarditis wahrscheinlich machen. Bei FREI (1936) finden wir: Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode, während der das synthetische Denken, die Zusammenfassung der Symptome und die Betrachtung des Organismus als funktionelle Einheit noch nicht üblich war (S. 20). BRIDGES spricht noch 1917 von einer Immunität gegenüber dem infektiösen Agens bei der Endocarditis simplex. Er lehnt bei der Endocarditis rheumatica die Streptokokkenätiologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich. Er nimmt ebenso wie VIEL (1939) an, daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat, sofern nicht etwa eine depressive Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte, die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet, während die Viridansstreptokokken sich an ihren Wirt angepaßt haben (S. 276). Von diesen und anderen Vorstellungen abgesehen, finden wir jedoch in den klinischen Monographien — und nur dort — sehr klare Bekenntnisse über das bisherige diagnostische Unvermögen im Erkennen einer beginnenden Endocarditis vor dem Auftreten von Insuffizienzerscheinungen, über die Breite diagnostischer Fehler im Erkennen auch fortgeschrittener Herzklappenentzündungen und die immer wieder im Sektionsaal auftretende Diskrepanz zwischen klinischem und anatomischem Befund. Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinations- und Übergangsfälle hin, mit der in unseren Augen keineswegs zwingende Folgerung, daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen.



lösung an. Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Resistenz als Hauptkomponenten ist die Art der Keime aber gegenüber der Reaktion weniger wichtig gehalten worden. Es wurde an Hand alterer Vorurteile die These vertreten, daß die Pathogenitätsqualitäten der Mikroorganismen, besonders der Streptokokken, unter dem Einfluß der Immunität verändert werden konnten (v. ALBERTINI). Die Auffindung sehr verschiedener Reaktionen bei der Endokarditis tat das Ihrige hinzu, die Reaktionsart des Gewebes zu bewerten als ihre auslösende Ursache.

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der Forschung auf die Tatsache, daß sich die Ideen über das Primat der Reaktion ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben. In das Gebiet

der histologischen Beobachtungen und experimentellen Ursachen gebracht werden sollten, mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden, die sich später als unhaltbar erwiesen haben, wie die Umwandlung der Streptokokken, die Virulenzdrosselung u. a. m. Die Gründe zu diesem Mißton, den — rückschauend betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat, sind dahingehend zu formulieren, daß diese Disziplin zu jener Zeit überfordert wurde. Die Irrtümer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht. Erst durch die Klarheit und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die Voraussetzungen dazu geschaffen worden, die Bakteriologie und Immunbiologie sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufügen, wobei unten

ten abgestimmten, entsprechend Weise befruchtet worden. Man hat in Deutschland wie in Amerika entweder die alte Annahme von der Thrombenbildung zu bestätigen versucht

der Thrombenbildung (MANN 1922) zum Teil schon seit Jahrzehnten die Herzklappenthrombose als ein sekundärer und akzessorischer Prozeß erkannt und dargestellt wurde. Die fibrinoide Entzündung (Entartung, Degeneration, Nekrose) hat in den letzten beiden Jahrzehnten unter der Führung KILGUS eine beherrschende Stellung auch in der Morphogenese der Endokarditis bei amerikanischen Forschern eingenommen, die den größten Beitrag zur Morphologie der Endokarditis seit 20 Jahren leisteten. Im amerikanischen Schrifttum wird dabei Fibrinoid oft als Hyalin

bedeutet oder gelichtet

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Verein mit der morphologischen Bewertung der Abstimmung oder Reaktionslage des Gewebes gestatteten keine starre Grenzziehung mehr, sondern nur noch die Annahme einer gleitenden Gewebsreaktion und Gewebsanpassung. Und damit geriet auch die Morphogenese ins Gleiten oder wie bei v. ALBERTINI ausschließlich in den Cha-

Endokarditis  
nische Kenn

die

zeichen zugrunde gelegt wurden. Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der Einteilung der Pathologen oder ihre Ablehnung besteht heute noch und hat weder der Sache noch der Verständigung genützt. Während in Deutschland sich seit alters her die Einteilung in Endocarditis verrucosa und Endocarditis ulcero polyposa gehalten hat, unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endokarditis als Hauptgruppen. Im allgemeinen decken sich beide Einteilungsprinzipien. Weiterhin entspricht im Sprachgebrauch die Endocarditis verrucosa der rheumatischen, die Endocarditis ulcerosa der septischen Endokarditis. Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica. Die Stellung der letzteren als Endokarditisform oder als Narbenstadium ist umstritten. Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw. nonbacterial thrombotic Endocarditis LIBMAN SACKS, ferner eine atypische verruköse Endokarditis abgegrenzt. Die beiden letztgenannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von LIBMAN als indeterminate Endocarditis bezeichneten Herzklappenentzündungen.

Von den Klinikern hat EDEY in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus den anatomischen Formen ihre Bedeutung abgesprochen und eine Zweiteilung in gutartige und bösartige Endokarditis bzw. in solche mit Neigung zur Ausheilung und solche ohne Ausheilungstendenz vorgenommen. So vorteilhaft diese Vereinfachung am Krankenbett sein mag, soviel Nachteile bringt die darin enthaltene Abwertung der anatomischen und Ursachenforschung. EDEY begründet diesen Schritt mit der Notwendigkeit einer Trennung zwischen klinischem Bedürfnis und anatomischer Unterscheidung. Wir erkennen darin nicht nur eine Warnung für den Pathologen, sondern auch ein mangelndes morphologisches Bedürfnis (EAST) des Klinikers, das wohl auch die Ursache ist für einige antiquierte anatomische und bakteriologische Anschauungen in klinischen Lehrbüchern. So vertritt EDEY (1929) die Meinung, daß gehäufte Embolen eine mehr verruköse Endocarditis wahrscheinlich machen. Bei FLEX (1936) finden wir: Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode, während der das synthetische Denken, die Zusammenfassung der Symptome und die Beachtung des Organismus als funktionelle Einheit noch nicht üblich war (S. 220). BRUGSCH spricht noch 1947 von einer Immunität gegenüber dem infektiösen Agens bei der Endocarditis simplex. Er lehnt bei der Endocarditis rheumatica die Streptokokkenatologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich. Er nimmt ebenso wie VIEL (1939) an, daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat, sofern nicht etwa eine depressorische Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte, die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet, während die Viridansstreptokokken sich an ihren Wirt angepaßt haben (S. 276). Von diesen und anderen Vorstellungen abgesehen, finden wir jedoch in den klinischen Monographien — und nur dort — sehr klare Bekenntnisse über das bisherige diagnostische Unvermögen im Erkennen einer beginnenden Endokarditis vor dem Auftreten von Insuffizienzerscheinungen, über die Breite diagnostischer Fehler im Erkennen auch fortgeschrittener Herzklappenentzündungen und die immer wieder im klinischen Auftretende Diskrepanz zwischen klinischem und anatomischem Befund. Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinations- und Übergangsfälle hin, mit der in unseren Augen keineswegs zwingende Folgerung, daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen.

Jah  
rest  
wer

Immunbiologie nur dann heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit

dann zu bereinigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende geschichtliche Einleitung verzichtet.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Subtilität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

## A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

### I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

Makroskopisch normal anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im

Klappenrand „die Bedeutung einer Ver-“ und „zugleich als Polster der Abdichtung in das Vorhandensein von Gefäßen hält er

In Amerika haben GROSS und KROEL 1931 eingehende topographische und histologische

russen.

Auf die Planmessungen von Aortenklappen durch GROSS und MOORE (1932) sei hier nur hingewiesen.

Durch die Untersuchungen von FOXE (1929) konnte nachgewiesen werden, daß die Fensterung der Taschenklappen keine angeborene Fehlbildung, sondern Folge mechanischer Einflüsse ist, da sie zahlenmäßig vom Fetalstadium bis zur 4. Lebensdekade zunehmen

Dies Interesse der Klinik an der Pathologie der Endokarditis ist in den letzten Jahren, abgesehen von der Morbiditätssteigerung, vor allem durch die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie erneut wachgerufen worden. Wenn ihre Anwendung naturgemäß dem Kliniker vorbehalten bleibt, so haben sich die Hauptprobleme ihrer Grundlagen gerade auf dem Gebiet der Endokardierkrankungen konzentriert und im speziellen Zusammenhang mit der Endokarditis eine derartige Fülle von mikrobiologischen und anatomischen Fragen aufgeworfen, daß wir an ihrer Darstellung, bezogen auf die Verhältnisse an der Herzklappe, nicht vorbeigehen zu dürfen glauben.

Wenn bei manchen in dieser Darstellung behandelten Problemen zunächst die Frage nach ihrem unmittelbaren Zusammenhang mit den speziellen Bedürfnissen der Endokarditisforschung auftauchen sollte, so mochten wir hier der Ansicht Ausdruck geben, daß die spezielle Pathologie ebenso wie die Bakteriologie und Immunbiologie nur dann heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit möglichst breiten Berührungsf lächen in allgemein-biologischen Grundfragen ruht. Dabei wird es sich vielfach als notwendig erweisen, die erwähnten Einflüsse auf die heutigen Vorstellungen von der Pathogenese der Endokarditis aufzuzeigen und kritisch zu prüfen. Es ist dabei notwendig, auch Arbeiten zu erwähnen, die heute überholt sind. Mehr als in anderen Gebieten ergeben sich nämlich bei einer Durchsicht auch des neueren Schrifttums eine Reihe von Unklarheiten, die erst dann zu bereinigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende geschichtliche Einleitung verzichtet.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Solidität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

## A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

### I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

Makroskopisch normal anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im frühen Kindesalter. In späterer Jugend und in höherem Lebensalter sind sie eine Ausnahme. Das ist eine sehr späte Erkenntnis.<sup>1</sup> So wurden in allen bisherigen Darstellungen der normalen und pathologischen Anatomie und Histologie — auch in unseren eigenen früheren Untersuchungen — eine Fülle von Irrtümern und Fehldiagnosen verschuldet. Das geht so weit, daß alle bis in die neueste Zeit uns zugänglich gewordenen makrophotographischen Abbildungen als „normal“ oder „unverändert“ bezeichneter Herzklappen oder Herzklappenabschnitte unerkannte krankhafte Veränderungen aufweisen.<sup>2</sup> Die Lehrbuchabbildungen müssen dementsprechend eine Korrektur erfahren. Verdickung, Verquellung, Verdickung von Klappenrand und Schließungsleiste, Schwund der schwammhautartigen Ausziehungen (Rimfort) am Segelklappenrand, knotige Verdickung des Nodulus Arantii und seine Verlagerung oder Verlängerung zum Taschenklappenrand, geringfügige Verwachsung der Aortenklappencommisuren, Verdickung oder Verwachsung von Sehnenfäden werden noch heute entweder nicht beachtet oder bagatellisiert oder als Varianten abgetan. Unsere eigene Erfahrung zeigt im Gegensatz zu dieser „Lehrmeinung“ des In- und Auslandes, daß es eine große Ausnahme bedeutet, eine makroskopisch und mikroskopisch „normale“ Herzklappe vom 20. Lebensjahr aufwärts demonstrieren zu können.

Die „normale“ Histologie der Herzklappen ist vornehmlich das Werk der Pathologen. Dabei bestehen heute noch störende Unterschiede der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Klappenschichten stärker in Deutschland als in Amerika, wo man sich um eine Vereinheitlichung sehr bemüht hat. Unter den Beschreibungen der normalen Anatomie legt z. B. PETRIZEN<sup>3</sup> noch 1935 keinen Wert auf die Unterscheidung von Klappenschichten. Er bildet Gefäße ab (Abb. 359 S. 326) an der Mitrals eines 1jährigen Kindes. БРАЧНИКОВ<sup>4</sup> (1936) fußt auf der alten Darstellung von КОВЧЕВ (1903). РИМФОРТ (1924), МАСКЕЛЬОН

nissen

Auf die Planmessungen von Aortenklappen durch Gross und Moore (1937) sei hier nur hingewiesen

beutung ist uns dabei die Bedeutung der Zwischensubstanzen deutlich geworden die nun in der vorliegenden Abhandlung eine beherrschende Rolle spielen Wir haben nach Kenntnis der Befunde an kindlichen Herzklappen unsere Ansicht über Wesen und Bedeutung der Zwischensubstanzveränderungen beson

und A III 4 (21)

Dies Interesse der Klinik an der Pathologie der Endokarditis ist in den letzten Jahren, abgesehen von der Morbiditätssteigerung, vor allem durch die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie erneut wachgerufen worden. Wenn ihre Anwendung naturgemäß dem Kliniker vorbehalten bleibt, so haben sich die Hauptprobleme ihrer Grundlagen gerade auf dem Gebiet der Endokardierkrankungen konzentriert und im speziellen Zusammenhang mit der Endokarditis eine derartige Fülle von mikrobiologischen und anatomischen Fragen aufgeworfen, daß wir an ihrer Darstellung, bezogen auf die Verhältnisse an der Herzklappe, nicht vorbeigehen zu dürfen glauben.

Wenn bei manchen in dieser Darstellung behandelten Problemen zunächst die Frage nach ihrem unmittelbaren Zusammenhang mit den speziellen Bedürfnissen der Endokarditisforschung auftauchen sollte, so möchten wir hier der Ansicht Ausdruck geben, daß die spezielle Pathologie ebenso wie die Bakteriologie und Immunbiologie nur dann heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit *möglichst breiten Berührungsfächen in allgemein biologischen Grundfragen ruht*. Dabei wird es sich vielfach als notwendig erweisen, die erwähnten Einflüsse auf die heutigen Vorstellungen von der Pathogenese der Endokarditis aufzuzeigen und kritisch zu prüfen. Es ist dabei notwendig, auch Arbeiten zu erwähnen, die heute überholt sind. Mehr als in anderen Gebieten ergeben sich nämlich bei einer Durchsicht auch des neueren Schrifttums eine Reihe von Unklarheiten, die erst dann zu beseitigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende geschichtliche Einleitung verzichtet.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Solidität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

## A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

### I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

makroskopisch normal-anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im frühen Kindesalter. In späterer Jugend und in höheren Lebensalter sind sie eine Ausnahme. Das ist eine sehr späte Erkenntnis! So wurden in allen bisherigen Darstellungen der normalen und pathologischen Anatomie und Histologie — auch in unseren eigenen früheren Untersuchungen — eine Fülle von Irrtümern und Fehldiagnosen verschuldet. Das geht so weit, daß alle bis in die neueste Zeit uns zugänglich gewordenen makrophotographischen Abbildungen als, normal oder unverändert bezeichnete Herzklappen oder Herzklappenabschnitte unerkannte krankhafte Veränderungen aufwiesen! Die Lehrbuchabbildungen müssen dementsprechend eine Korrektur erfahren. Verquellung, Verdickung von Klappenrand und Schließungsleiste, Schwund der schwammhautartigen Ausziehungen (Rima) am Segelklappenrand, knotige Verdickung des Nodus Arantii und seine Verlagerung oder Verlängerung zum Taschenklappenrand, geringfügige Verwachsung der Aortenklappencommisuren, Verdickung oder Verwachsung von Sehnenfäden werden noch heute entweder nicht beachtet oder bagatellisiert oder als Varianten abgetan. Unsere eigene Erfahrung zeigt im Gegensatz zu dieser Lehrmeinung des In- und Auslandes, daß es eine große Ausnahme bedeutet, eine makroskopisch und mikroskopisch, normale Herzklappe vom 20. Lebensjahr aufwärts demonstrieren zu können.

Die, normale Histologie der Herzklappen ist vornehmlich das Werk der Pathologen. Dabei bestehen heute noch störende Unterschiede der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Klappenschichten, stärker in Deutschland als in Amerika, wo man sich um eine Vereinheitlichung sehr bemüht hat. Unter den Beschreibungen der normalen Anatomie legt B. PETERSEN noch 1933 keinen Wert auf die Unterscheidung von Klappenschichten. Er bildet Gefäße ab (Abb. 388 u. 326) an der Mitrals eines 13jährigen Kindes. BENYONOFF (1976) fußt auf der alten Darstellung von KOWERS (1903). RIMBERT (1921) МОЧКОВСКИЙ

oder vorwiegend in mehreren Klappenschichten gleichzeitig beobachtet. Hierbei können die Entstehungsorte oft weit voneinander entfernt liegen. Beginnt die Verquellung im Subendothel, dann entstehen umschriebene rundliche oder wurstförmige Warzen zwischen Endothel und elastischer Lamelle (Abb 2 u 3). Liegt der Beginn in der subendokardialen Schicht oder in der fibrosen Grundschrift, dann kommt eine flächenhafte Verdickung des betroffenen Klappenabschnittes oder Sehnenfadens zustande (Abb 5—8), gelegentlich sogar bis zum Achtfachen der gewöhnlichen Klappendicke (Abb 49). Bevorzugt im Gebiet des Klappenrandes, öfters auch in dem des Schließungsrandes, bilden sich dann eigentümliche knotige

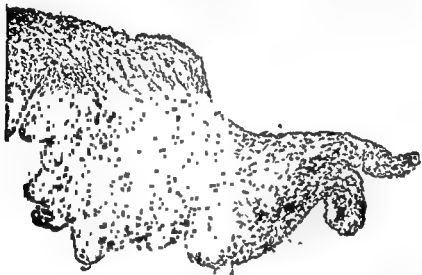


Abb 6 Tricuspidalis 7 Mon. ♀ (Rachitis). Ausgeprägte seröse Entzündung des Klappenrandes mit starker Verdickung desselben. Vielfacher Kernuntergang, fast völliger Schwund der kollagenen Fasern, eiweißreiches Exsudat. Das Oberflächenendothel ist an der Oberfläche des Klappenrandes teilweise geschwunden, dagegen an der ganzen Unterfläche völlig erhalten. (112 ×)

Verdickungen mit SENREICH und v schreiten der Verg zur anderen vom oder umgekehrt. Diese Unterschiedlichkeit des Beginns und der Weiterentwicklung von den äußeren Klappenschichten zum Klappeninnern wie auch vom Klappengrundstock zur Klappenober bzw. -unterfläche ist mit Sicherheit festzustellen und erscheint uns bedeutsam für die formale und kausale Genese.

Die einfache oder reine Form dieser serösen Entzündung läßt jegliche cellulare Infiltration oder Proliferation vermissen. Es finden sich höchstens einige klein umschrieb auch mit Stelle Ul

Aus unseren Befunden an den Herzklappen geht hervor, daß diese in vieler Beziehung ein Paradigma zum Verhalten der Gefäßintima darstellen. Wir beob-



nur die morphologische und metabolische Einheit einer einzigen Gewebsart vorliegt die zum andern nach Lage und Funktion einen Teil des Gefäßrohres darstellt. Der Einwand daß im Gegensatz zur Arterie das Klappengewebe gefäßlos sei erscheint uns nicht wesentlich. Die peripheren Blutgefäße aller Bauarten haben nur bis zu einer bestimmten Kalibergröße Vasa vasorum. Gefäße geringerer Kaliberweiten entbehren solche zusätzliche Blutversorgung und erhalten ihre Durchstromung allein aus dem Blutstrom also von innen nach außen. Das normale gefäßfreie Herzklappengewebe wird an beiden Flächen vom Blut umspült. Seine Gewebestromung ist wohl oder vielleicht da Belege fehlen von der systolischen und diastolischen Druckwirkung abhängig und von dieser wechselweise ausgerichtet. Das pathologisch veränderte Klappengewebe hat in einer Großzahl von Fällen eine sekundäre Vascularisation durch Neubildung von Gefäßen erfahren die hier nun die Funktion von Vasa vasorum übernehmen können. Es ist nun wichtig festzustellen daß auf Grund unserer Untersuchungen im Auftreten seröser Durchtränkungen kein allgemeiner Unterschied besteht zwischen gefäßfreien und gefäßhaltigen Herzklappen. Auf Unterschiede zwischen den einzelnen Klappenschichten kommen wir später zurück. Bei der allgemeinen Betrachtung aber können wir die Herzklappe einem sonstigen Gefäßwandabschnitt gleichsetzen.

Versuchen wir zum tieferen Verständnis der Pathogenese dieser initialen Herzklappenveränderung eine Analyse so müssen wir vom Gleichgewichtszustand zwischen dem Blut dem Endothel als Blutgewebsschranke und dem Klappengewebe ausgehen. Eine Änderung der Blutzusammensetzung beispielsweise eine starke Verminderung des kolloidosmotischen (onkotischen) Druckes kann zur Ödembildung führen. Bis heute ist nur spekulativ zu erwägen in keinem Fall aber exakt bewiesen, ob es Klappendurchtränkungen auf Grund falscher Blutzusammensetzung gibt. Eine vergleichende und kritische Untersuchung beispielsweise über Klappenverquellungen bei Unterernährten und Wohlgenährten fehlt bislang. Eine überzeugende Darlegung eines solchen Zusammenhanges kann nur aus der Anwendung neuester Erweißfraktionierungsmethoden gewonnen werden. Auch die experimentelle Zufuhr hoher Erweißdosen zur Erzeugung einer Endocarditis ist heute noch kein Beweis für eine solche Annahme (s. Abschn. E I 3 III 266). Dasselbe gilt für chemische Gifte Toxine und eine bei der experimentellen Endocarditis anzuführende Wirkung von Antigenen und Antikörpern.

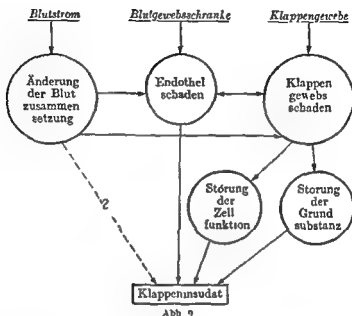
<sup>1</sup> Im deutschen Schrifttum haben einen historischen bzw. kritischen Rück und Überblick auf die Durchtränkungen an Gefäßen und serösen Häuten SCHRAMANN (1933) ROSSLE (1933) BAHRMANN (1937) BUCHNER (1944) TERBRUGGEV (1944) MEYER (1949) gegeben auf deren Darstellung verwiesen werden. Eine geschichtliche Wiederholung verzichten und gegenüberzustellen. Es ist das Ver-  
den Parenchym am Beispiel  
allgemeine Bedeutung ver-  
rankenfunktion des Gefäß-  
für ROSSLE die gewicht-  
ne Zellen (S. 7) maßgebend  
ewebe sein (S. 9). Verstehen  
re nur eine mögliche Ursache  
— EPPINGER (1935) hat bei Untersuchung von Entzündung  
auslösenden Giften den Austritt von Plasmaweiß aus der Blutbahn auf einen physikalischen  
Permeabilitätsschaden der Gefäßwand zurückgeführt und dabei der Störung der Sauerstoff-  
diffusion besondere Bedeutung beigelegt — ZINCK (1940) verweist auf die Ergebnisse von  
EPPINGER (1935) HOLZNER und SEFELICH (1935) die ihm bedeutsam sind für den ganzen  
Prozeß der Intiparenchymisierung bei fast fehlender Zellulatur (S. 58). Er hebt die große  
Bedeutung der Serumwirkung auf das Gewebe hervor — LITZNER (1944) hat mit zahl-  
Mitarbeitern die Stoffwechselstörungen unter dem Einfluß des allgemeinen Sauerstoff-

der 6. und 7. Jg. ist die Ursache der Entzündung, welche durch die Entzündung der 6. und 7. Jg. hervorgerufen wird. Die Entzündung der 6. und 7. Jg. ist die Ursache der Entzündung, welche durch die Entzündung der 6. und 7. Jg. hervorgerufen wird.

Ve  
toren  
gange  
eine  
werden kann

8

1



Welche Zurückhaltung heute noch nötig ist, welche Kenntnisse heute noch fehlen geht beispielsweise daraus hervor, daß bei den bisherigen Darstellungen die Wirkung körpers in Sc  
genütere Ans

tionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebsreaktionen

Wir haben früher an anderer Stelle (BORWIG 11, S. 672ff.) versucht, die seröse Endokarditis — eine seröse Entzündung des primär gefäßlosen Stützgewebes der Herzklappe — zu analysieren und den desmolytischen Vorgang des Kollagen- und Elastinabbaues den Störungen einer Schrankenfunktion der Gefäßwand gegenüberzustellen. Wir haben damals die Überzeugung gewonnen, daß in den dabei vorliegenden Korrelationssystemen Zelle—Grundsubstanz, Blut—Gewebsflüssigkeit eine Steuerung durch die ortsständigen Gewebszellen angenommen werden muß.

Die seröse Entzündung gerade in der gefäßlosen Herzklappe beweist, daß hier ortsständige Transport-, Diffusions- und Abbaustörungen vorliegen müssen, die nicht anders denn als cellulare Leistungen oder cellularer Leistungsausfälle angesprochen und gedeutet werden können. Gerade die Gefäßlosigkeit des kollagenen Herzklappengewebes einerseits, die ortsständige Begrenzung in den einzelnen Schichten zu Beginn der Erkrankung andererseits sind eine Stütze

wegsfeindlich“ wirken können oder bei zusätzlicher lokaler Fermentschädigung der Zellen „gewebsfeindlich“ wirken müssen. Ob hierbei fluchtige oder anhaltende

erwähnten immunbiologischen Reaktionen auslösend oder unterhaltend wirken — das läßt sich heute noch nicht entscheiden. Wir mochten aber herausstellen, daß 1. im Reaktionsgefälle Blut  $\leftrightarrow$  Zelle gleichwertige Partner vorliegen, daß 2. der Schauplatz dieser Reaktion zwischen Blut und Zelle die Grundsubstanz der ein-

gearbeitet zu haben.

Wir müssen uns auch heute bescheiden, mehr auszusagen, wollen wir nicht in Hypothesen und Spekulationen abgleiten.

### ■ Sogenannte fibrinoide Degeneration bzw. Nekrose und interstitielle fibrinöse Entzündung

Gewebefibrin und fibrinoid haben wie kaum ein anderes pathologisches Entzündungsprodukt Bearbeitung und Diskussion gefunden. Sie sind sowohl in ihrer

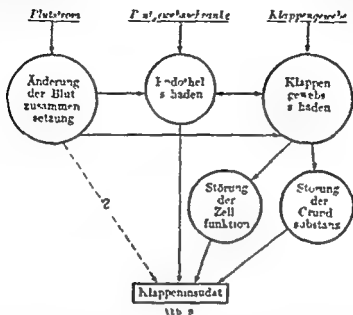
Genese  
unter d  
wandel

ihnen vorangehenden Gewebsveränderungen einerseits durch ihre chemische Analyse andererseits. Im Laufe ihrer Erforschung ist dabei immer deutlicher geworden, daß sie die engste Beziehung zum Blutplasma aufweisen und darum sehr häufig

unveränder  
Erscheinun  
kommen

nicht rheumatischen Erkrankungen. Zum Verständnis dessen für die Endoarteritis müssen wir den Stand des heutigen Wissens in kurzen Auszügen entwickeln.

Versuchen wir nun aus dieser kurzen Wiedergabe der kausalen, genetischen Faktoren der ,Disorie und ,serösen Entzündung zu einer Systematik der Vorgänge an der Herzklappe zu gelangen. Wir glauben daß heute nicht mehr als eine Palmenvorstellung als Einteilungs- und Unterscheidungsversuch gegeben werden kann



Welche Zurückhaltung heute noch nötig ist welche Kenntnisse heute noch fehlen geht beispielsweise daraus hervor daß bei den bisherigen Darstellungen die Wirkung von Komplement Antigenen (auch der sog. Autoantigene) und Antikörpern in Serum und Zelle ebensowenig gewürdigt oder gewertet wurde wie die genauere Analyse des Zellstoffwechsel. Diese Faktoren spielen bei allen Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebsreaktionen.

Wir haben früher an anderer Stelle (Bouvier II S. 672ff.) versucht die seröse Endokarditis — eine seröse Entzündung des primär gefäßlosen Stützgewebes der Herzklappe — zu analysieren und den demolytischen Vorgang des kollagenen und Elastinabbaues den Störungen einer Schrankenfunktion der Gefäßwand gegenüberzustellen. Wir haben damals die Überzeugung gewonnen daß in den dabei vorliegenden Korrelationsystemen Zelle—Grundsubstanz Blut—Gewebsflüssigkeit eine Steuerung durch die ortständigen Gewebszellen angenommen werden muß.

Die seröse Entzündung gerade in der gefäßlosen Herzklappe beweist daß hier ortständige Transport Diffusions- und Abbaureaktionen vorliegen müssen die nicht anders denn als cellulaire Leistungen oder cellulaire Leistungsausfälle angesprochen und gedeutet werden können. Gerade die Gefäßlosigkeit des kollagenen Klappengewebes einerseits die ortständige Begrenzung in den

wesfeindlich wirken können oder bei zusätzlicher lokaler Fermentschädigung der Zellen gewebsfeindlich wirken müssen. Ob hierbei fluchtige oder anhaltende

erwähnten immunbiologischen Reaktionen auslösend oder unterhaltend wirken — das läßt sich heute noch nicht entscheiden. Wir möchten aber herausstellen, daß 1. im Reaktionsgefälle Blut  $\rightleftharpoons$  Zelle gleichwertige Partner vorliegen, daß 2. der Schauplatz dieser Reaktion zwischen Blut und Zelle die Grundsubstanz der ein-

gearbeitet zu haben

Wir müssen uns auch heute bescheiden, mehr auszusagen wollen wir nicht in Hypothesen und Spekulationen abgleiten.

## 2. Sogenannte fibrinoide Degeneration bzw. Nekrose und interstitielle fibrinoide Entzündung

Gewebefibrin und fibrinoid haben wie kaum ein anderes pathologisches Entzündungsprodukt Beurteilung und Diskussion gefunden. Sie sind sowohl in ihrer Genese wie in ihrer Deutung noch heute umstritten. Sie spielen eine Hauptrolle unter den pathologischen Erscheinungen der Herzklappenentzündungen und

Erscheinun-

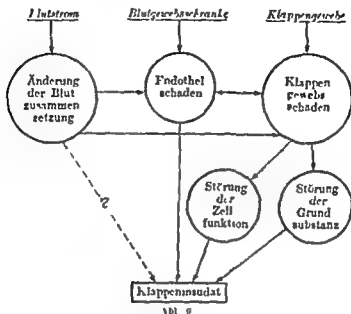
kommen

nicht rheu-

matismus müssen wir den Stand des heutigen Wissens in kurzen Auszügen entwickeln

ASKANAZY (1911) sieht in diesem Vorgang eine Nekrose des Bindegewebes bzw. seiner Grundsubstanz, die

Versuchen wir nun aus dieser kurzen Wiedergabe der kausogenetischen Faktoren der „Dysorie“ und „serösen Entzündung“ zu einer Systematik der Vorgänge an der Herzklappe zu gelangen. Wir glauben daß heute nicht mehr als eine Rahmenvorstellung als Einteilung und Unterscheidungsversuch gegeben werden kann



Welche Zurückhaltung heute noch nötig ist welche Kenntnisse heute noch fehlen geht beispielsweise daraus hervor daß bei den bisherigen Darstellungen die Wirkung von Komplement Antigenen (auch der sog. Autoantigenen) und Antikörpern in Serum und Zelle ebensowenig gewürdigt oder gewertet wurde wie die genauere Analyse des Zellstoffwechsels. Diese Faktoren spielen bei allen Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebeeraktionen.

Wir haben früher an anderer Stelle (Bontius II S. 672ff.) versucht die seröse Endokarditis — eine seröse Entzündung des primär gefäßlosen Stützgewebes der Herzklappe — zu analysieren und den desmolytischen Vorgang des Kollagen- und Elastinabbaues den Störungen einer Schrankenfunktion der Gefäßwand gegenüberzustellen. Wir haben damals die Überzeugung gewonnen daß in den dabei vorliegenden Korrelationssystemen Zelle—Grundsubstanz Blut—Gewebsflüssigkeit eine Steuerung durch die ortständigen Gewebezellen angenommen werden muß.

Herzklappe beweist daß hier Störungen vorliegen müssen, der cellulare Leistungsausfall angesprochen und gedeutet werden können. Gerade die Gefäßlosigkeit des kollagenen Herzklappengewebes einerseits die ortständige Begrenzung in den einzelnen Schichten zu Beginn der Erkrankung andererseits sind eine Stütze für die Annahme daß hier kein flüchtiges Ödem, sondern ein echtes irreversibles Gewebspathos vorliegt. Dieses kann ausgelöst werden von heterogenen Noxen die sicher jederzeit irgendwie durch Menge Konzentration Dauer primär „gewebsfeindlich“ wirken können oder bei zusätzlicher lokaler Fermentschädigung der Zellen „gewebsfeindlich“ wirken müssen. Ob hierbei flüchtige oder anhaltende

collagen system am Beispiel des disseminierten Lupus erythematodes und des diffusen

#### WISSEN DURCH FIBRINOIDE VERKLEBUNG

Dieser Entwicklungsgang der Auffassungen von Art und Auftreten des Fibrinoids seit der Konzeption von ROKITSKY und den ersten früher so viel angegriffenen Untersuchungen von NEUMANN bis zur chemischen Analyse und einer echten Grundlagenforschung durch die amerikanischen Autoren bildet die Basis aller heutigen Diskussion und Kritik über das Vorkommen von Fibrinoid

deutschen und die zahlreichen Verbreitung dieser Substanz bei  
Das Auftreten bei der Endo  
carditis ist also in keiner Weise der Ausdruck einer bestimmten Art der Scha

zündung des Mesenchyms und entsprechend der besonderen und charakteristischen Erscheinungsform von einer fibrinösen Entzündung des Bindegewebes der Herzklappe zu sprechen

Wie der Name so sind Ort und Art des Auftretens von Fibrinoid eng verbunden mit dem Vorkommen echten Fibrins Eine gesonderte Darstellung der



dann eine Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und eine Adsorption bedinge. Er spricht darum von fibrinöser Nekrose.

in den tieferen Lagen des subendothelialen Gewebes zwischen den Fibrillen und mit ihnen

Aufquellung und Auflösung der mesenchymalen Grundsubstanzen, ohne die Ausfällung echten Fibrins völlig im Abrede zu stellen

BECKER (1935) beschreibt bei Endocarditis verrucosa die Verschmelzung von Binde

Unsere eigenen Untersuchungen an Herzklappen haben uns zunächst gelehrt, daß der farberische Nachweis von echtem Fibrin in altem formalinfixiertem

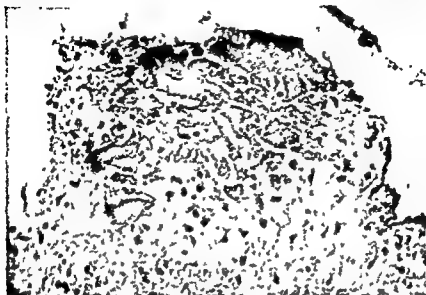


Abb. 11. Starke Vergrößerung der großen Warze von Abb. 10. Das aeröse Insul ist mit Kern- und Faserverwand ist in der Tiefe und an den beiden Seiten der Warze deutlich erkennbar. Die dunklen Flecken im Zentrum der Warze stellen das Fibrin dar. (200 $\times$ )

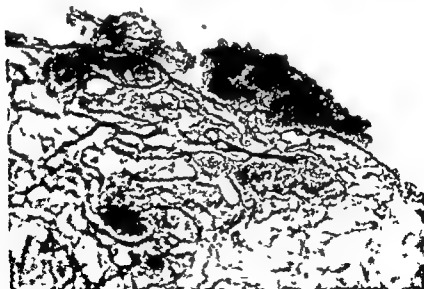


Abb. 12. Stärkere Vergrößerung des Teilschnitts der groß-aerofibrinösen Warze bei H-E-Färbung. Dunkel gefärbt sind die Fibrinmassen. Der Ausbruch an der Warzenoberfläche mit Fibrinaustritt ist deutlich erkennbar. (410 $\times$ )

Material nicht oder nur teilweise, bei frischem, mit streng neutralisiertem Formal kurzfristig behandeltem Material dagegen in hohem Ausmaß gelingt. Die



schriebenen Fibrinbeeten entwickeln wenn sich diese nach der Oberfläche zu —



nach der Tiefe zu oder bei Erhaltensein der elastischen Lamelle eine scharfe Begrenzung vorliegen. Wenn auch eine Bevorzugung von Klappenrand und Schließungsrand erkennbar ist, so deckt doch eingehende Untersuchung auf, daß solche fibrinöse Entzündung an jeder Stelle der Ober- und Unterfläche der Herzklappe



Abb 13 Teil u. Schnitt von Abb 14 bei starker Vergrößerung. Fibrinreicher Endotheldeck an der Oberfläche. Fibrinablagerung teils amorph, teils in dünnen Streifen und Häuten zwischen den Histocyten unter der Oberfläche (36x)

auch der Seh-  
haben wir Fi-  
der fibrosen

Die örtlichen Beziehungen zwischen seröser Entzündung und fibrinöser Entzündung sind sehr auffallend und eindrucksvoll (Abb 10—12 14 1a) Fin



schriebenen Fibrinbeeten entwickeln wenn sich diese nach der Oberfläche zu — wohl zufolge des Insudatdrucks — vorwölben und schließlich unter Zerreißung des deckenden Endothels bersten können. Nach der Tiefe zu drängt das fibrinöse Insudat die Kollagenen oder elastischen Fasern auseinander und liegt wie in einem Maschenwerk. So kann eine unregelmäßige Abgrenzung der Fibrinausfällung



nach der Tiefe zu oder bei Erhaltensein der elastischen Lamelle eine scharfe Begrenzung vorliegen. Wenn auch eine Bevorzugung von Klappenrand und Schließungsrand erkennbar ist, so deckt doch eingehende Untersuchung auf, daß solche fibrinöse Entzündung an jeder Stelle der Ober- und Unterfläche der Herzklappe

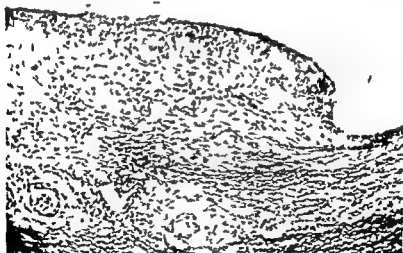


Abb 12: Teil schnitt von Abb 14 bei starker Vergrößerung. Fibrinöser Endothel fkt an der Oberfläche. Fibrinablagerung teils amorph, teils in dünnen Streifen und Fäden zwischen den Histiozyten unter der Oberfläche (96x)

auch der Sehnenfäden haben wir Fibrin nur der fibrozytischen Grundsubstanz

Die örtlichen Beziehungen zwischen seröser Entzündung und fibrinöser Entzündung sind sehr auffallend und eindrucksvoll (Abb 10—12, 14, 15). Ein

Nebeneinander beider Entzündungsformen in ein und demselben Klappenabschnitt haben wir vielfach beobachtet und eine Ausfällung von Fibrin innerhalb seröser Warzen oder flächenhafter seröser Aufquellungen nachweisen können. Nach unseren bisherigen Befunden gibt es aber auch Fibrinwarzen und Fibrinbeete im Subendothel, die ohne das Zwischenstadium einer serösen Entzündung vorkommen (Abb. 13–16).

Vergleichen wir nun rückblickend die Angaben des Schrifttums mit unseren mikroskopischen Ergebnissen, so besteht eine auffallende Übereinstimmung mit den alten Beschreibungen von NEUMANN und RIBBERT an Herzklappen, von BRUDT HOFF und W. W. MEYER an Gefäßen (Aorta und Arteria pulmonalis). Wir erkennen nur bei den ersteren einen Unterschied der Deutung. Diese Differenz

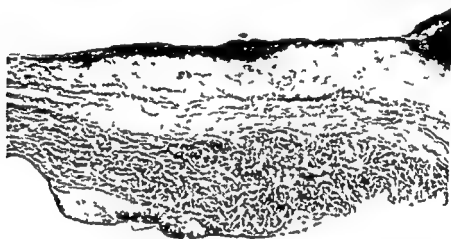


Abb. 1. Mittelschiff (essentiell) hypertrophische Fibrinwarzen unter der Klappenoberfläche. Die Fibrinwarzen sind an der Klappe oberflächlich warzenartige seröse Entzündung mit Infiltration des Fibrins. In der Fibrinwarzen sind die schwarzen Gefäße (30 $\times$ ).

scheint uns jedoch durch die Darlegungen von W. W. MEYER schon beseitigt, so daß wir auch für die Herzklappen das Auftreten eines fibrinösen Insudats

gang immer eine innergewebliche Fibrinausfällung ist, die allein oder in Gemeinschaft mit anderen eingeschwemmten Bestandteilen des Blutplasmas (Proteinen, Lipoiden und pathogenen Substanzen wie Bakterientoxinen oder sonstigen Giften) eine frühzeitige Änderung erfahren mag. Andererseits ist eine ganz ähnliche Beeinflussung des eingeweichen (von seitens des vorher veränderten Fibrins) Hyalinos usw.) wie an den Klappengewebe nicht nur theoretisch möglich, sondern gegeben. Wie schon

herausnehmen. Denn — nach dem oben angeführten Zitat — Nekrose von kollagenen und elastischen Fasern muß nicht Ursache einer innergeweblichen Fibrinausfällung sein, wie unsere Befunde bei seröser Entzündung der Herzklappe beweisen.

Nekrose von Kollagen und Elastin kann aber Anlaß zur Abwandlung von Fibrin in Fibrinoid sein. Wohl aber erweisen die Befunde von ALTSHULER und ANGEVINE

überhaupt verschwinden

### 3 Entzündung mit Warzenbildung.

So alt die Bezeichnung oder Begriffsbestimmung einer Endocarditis verrucosa ist, eine reinliche Scheidung zwischen Warzenbildung als Gewebsveränderung und solcher als Abscheidungsvorgang aus dem Blut ist im Schrifttum des In- und Aus-

lands. In den deutschen Lehrbüchern der Pathologie wird vielmehr einmütig die Anschauung vertreten, daß die durch Abscheidungsthrombose zustande-

kommt (RIBBERT, KAUFMANN, ASCHOFF, DIETRICH, HUECK, HAMPEL). Hieron macht nur KLUGE eine Ausnahme in seiner monographischen Darstellung der rheumatischen Endocarditis (s. unten). Die Entstehung solcher warzenartiger Thrombi ist als Abscheidungsvorgang mit nachfolgender Schädigung

als sekundärer Prozeß nach voran-  
Aschoff, Dietrich, Hueck, Hampe-  
Fehl) Bei der Angabe der morphologischen Bestandteile dieser thrombotischen Warzen betonen die einen das Vorhandensein von Blutplättchen (Aschoff), die andern von Fibrin (Dietrich) oder homogenen Massen (Ribbert). Bei längerem Bestehen erfolgt dann Organisation. Unterschiedlich ist dagegen die Darstellung des Verhaltens der oberflächlichen Klappenschichten. Kaufmann (1922) und

1924) teils scharfe Grenze zwischen Warzen und Pimperweien in das Gewebe. Sie liegen der vom Perikardial homogenisierten, oberflächlichen Schicht. Nach Hampe (1932) bildet sich zunächst typische Aschoffsche Knoten in der Grundsubstanz der Klappen, dann folgt ein Einreißen des Endothels und letztlich Thrombenbildung. Krumpholtz (1927) erwähnt bei der Endocarditis simplex neu verrucosa die Warzenbildung nur bei stark verdickten und vascularisierten Klappen und beschreibt sie als gelbe nach van Gieson gelb gefärbte Massen ohne Fibrinreaktion. Bei Vorliegen der Organisation der Auflagerungen bemerkt er: So kamen Bilder zustande, die dem Anschein erweckten als dränge die Auflagerung in das Klappen Gewebe ein (S. 555). Bei der Endocarditis rheumatica schildert er Zellwucherungen (S. 555).

1933) beschreibt im akuten Stadium die Warzenbildung und strahlenförmige (filamentöse) Fortsätze, die über dem Endothel, zwischen den Klappen, über dem Perikardium liegen. Darauf können sich die Warzen bilden. Warzen können abscheiden oder nicht. Allein die Quelle der Warzenbildung (Ref.) kann aber auch ganz aus sich zur Warzenbildung führen (S. 485). Er behauptet: ...

... durch Auflagerung von thrombotischen Massen an geschädigten Klappenstellen und

2 Warzenbildung durch, sekundäre, schrittweise, fortschreitende Umwandlung des Klappenwachstums in, buchtformige, das Perikardium ein- ...



in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind, daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden, ein Trugschluß ist. Er weist darauf hin, daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind, die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen. Es handelt sich nicht um wesensverschiedene, sondern um den Grad der Schädigung nach von einander abweichenden Formen der Klappenentzündung.

Aus dieser kurzen Wiedergabe geht hervor, daß nach der noch heute gültigen Lehrmeinung das morphologische Hauptelement der warzenbildenden Entzündung der Abscheidungsthrombus des Blutes darstellt, daß nur KLINOW neben diesem eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt. Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von Abscheidungen gesprochen, ohne genau Angabe, welcher Art dieselben seien. Erst nach Aufzählung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen strukturlöse zusammengepresste Massen und neuer Endothelüberzug (DITTRICH), hyaline Umwandlung (ASCHOFF), feinkörnige, nach VAN GIESON gelb bis leicht braunlich gelb gefärbte Massen (KRISCHNER), homogeneous hyaline vegetation (MACLELLAN) als Substanz der Warzen beschrieben. Es ist ferner auffällig, daß dieselben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endocarditis simplex, sofern diese von der rheumatischen getrennt wird. Nur HUCK charakterisiert die Endocarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als: Lockerung des Gewebgefüges und fibrinoid hyaline Degeneration der Grundsubstanz.

oft ohne thrombotische Abscheidungen. Es ist dieselbe Form, die KLINOW als 2. Warzentyp beschrieben hat. Es hat jedoch schon RIBBINT (S. 215) auf die unterschiedliche und geringe Farbbarkheit dieser Thrombensusbstanz hingewiesen, besonders der flachen bandartigen Beläge, der homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen. Er schreibt: Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin, teils aus körnig homogenen Massen, die entweder was sich meist nicht mehr erkennen läßt, aus dicht zusammengepressten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfallungsprodukt darstellen als das typische Fibrin, aber mit diesem innig verschmolzen sind. (S. 210).

Die Morphogenese der Entzündung mit Warzenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen in Zusammenhang mit der Morpho-

Klappen — und nicht nur dieses Organs! — voranght. Neben flächenhafter Ausbildung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (BONFIGLIO 12 Abb 6—8). Diese serösen Warzen entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober- und Unterfläche der Segelklappen bzw. Kammer- und Sinusfläche der Taschenklappen. Wie mein Mitarbeiter BEISEN (1950) nachweisen konnte, kann zu dem serösen Insudat (MEYER) ein fibrinöses Insudat hinzutreten, so daß die serofibrinöse Warze unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufbricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Vor-

untersuchern beschriebenen homogenen strukturlösen zusammengepressten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen bilden, die bisher als die „eigentlichen“

10—12) Aber es haben wir diesen Über-  
sen  
tipe

fibrinöse Endokarditis bei  
 BEISCH und wir selbst haben  
 verrucosa rheumatica und  
 carditis rheumatica mit  
 beschrieben [BEISCH, (1901)  
 endokarditischen Warze  
 primarem und lokaler fibrinöser  
 Vorgang Theoretisch ist  
 obachtung von RIBBERT  
 daß die Veränderung der  
 nachfolgt, entspricht m  
 Klappengewebe, subendotheliale  
 — zu verlegen

Die 2 Entstehungsformen  
 gefunden die durch Voran-  
 sierung im betreffenden K  
 Schwund der elastischen Fasern  
 hyalinen Gewebe versch

welche wir beobachten können  
 in bei typischer Endocarditis  
 von alter vernarbender Endo-  
 carditis gefunden und  
 Entstehungsart und -form der  
 kaler seröser Durchtränkung als  
 und Ausfällung als sekundärem  
 in ebenfalls gegeben Die Be-  
 n Befunden, nur seine Deutung  
 oberflächlichen, Abscheidung  
 in Der Beginn ist stets in das  
 cl v. KÖGE eigentlich hervorhebt (S. 48)

die Klappenschichten zu einem einzigen  
 und In solchen Fällen fehlt ein erkennbares

warzenartigen fibrinösen Entzündung kommen (Abb. 13) Wir finden dann unter  
 dem vorgebuckelten noch vorhandenen oder schon geborstenen Endothel amorphe  
 Fibrinmassen, die nach der Tiefe zu durch zellarmes hyalines Bindegewebe scharf  
 abgegrenzt sind Hier ist eine vorangegangene oder noch bestehende „seröse“  
 Warzenbildung nicht erkennbar

Die Entzündung mit Warzenbildung der Herzklappen erweist sich auf  
 Grund unserer eigenen Untersuchungen und der von BEISCH als „interstitielle“  
 Entzündung des Klappengewebes selbst Sie tritt in 3 Erscheinungsformen auf als

1. „seröse“
2. „fibrinöse“
3. „warzenartige“

Das 1. ist die einfachste Form der Entzündung, die sich als seröse Entzündung des Klappengewebes äußert. Sie ist durch das Vorhandensein einer serösen Flüssigkeit im Klappengewebe charakterisiert. Das 2. ist die fibrinöse Entzündung, die sich durch das Vorhandensein von Fibrinmassen im Klappengewebe äußert. Das 3. ist die warzenartige Entzündung, die sich durch das Vorhandensein von Warzen im Klappengewebe äußert.

## 1. Entzündung mit Abscheidungsthrombose.

beider Vorgänge durchführte Es ist ferner hervorzuheben, daß von KAUFMANN  
 und von HUECK allein bei der Endocarditis simplex das Fehlen einer selbst erst  
 lagen  
 r beide  
 arditis“  
 ist zu  
 entnehmen, daß sie das Vorhandensein einer Thrombose als „regelmäßig“ ansehen  
 Das gilt bei den angeführten Autoren sowohl für Endocarditis verrucosa wie

in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind, daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden, ein Trugschluß ist. Er weist darauf hin, daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind, die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen. Es handelt sich nicht um wesensverschiedenes, sondern um den Grad

Entzündung der Abscheidungstrombus des Blutes darstellt, daß nur KLEINER neben diesem eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt. Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von Abscheidungen gesprochen ohne genaue Angabe, welcher Art dieselben seien. Erst nach Anführung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen strukturlose zusammengepresste Massen und neuer Endothelüberzug (DIETRICH), hyaline Umwandlung (ASCHOFF), feinkörnliche nach VAN GISSON gelb bis leicht bräunlich gelb gefärbte Massen (KATZSCHEN) *homogeneous hyaline vegetation* (MAC CALLUM) als Substanz der Warzen beschrieben. Es ist ferner auffällig, daß die selben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endocarditis simplex, sofern diese von der rheumatischen getrennt wird. Nur HERTZ charakterisiert die Endocarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als Lockerung des Gewebgefüges und fibrinoid hyaline Degeneration der Grundsubstanz, oft ohne thrombotische Abscheidungen. Es ist dieselbe Form, die KLEINER als 2. Warzentyp beschrieben hat. Es hat jedoch schon RIANNAU (S. 215) auf die unterschiedliche und geringe Farbbarkeit dieser Thrombensubstanz hingewiesen, besonders der flachen bandartigen Beläge der homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen. Er schreibt: Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin, teils aus körnig homogenen Massen, die entweder, was sich meist nicht mehr erkennen läßt, aus dicht zusammengepressten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfallungsprodukt darstellen als das typische Fibrin, aber mit diesem innig verschmolzen sind. (S. 216).

Die Morphogenese der Entzündung mit Warzenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen in Zusammenhang mit der Morphogenese einer serösen und einer fibrinösen Entzündung, die wir in den vorangehenden Abschnitten darzustellen uns bemühten. Vorgehend den Angaben über

Entzündung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (Abb. 12 Abb. 6—8). Diese serösen Warzen entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober- und Unterfläche der Segelklappen bzw. Kammer- und Sinusfläche der Taschenklappen. Wie mein Mitarbeiter BEISCH (1950) nachweisen konnte, kann zu dem serösen Insudat (MEYER) ein fibrinöses

Insudat hinzutreten, so daß die serofibrinöse Warze unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufbricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Voruntersuchern beschriebenen, homogenen strukturlosen zusammengepressten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen bilden, die bisher als die „eigentlichen“

fibrinöse Endokarditis bei Klemm  
BEISCH und wir selbst haben sie  
verrucosa rheumatica und bei h  
carditis rheumatica mit chroni  
beschrieben [BEISCH, (1950)]  
endokarditischen Warze die h  
primarem und lokaler fibrino  
Vorgang Theoretisch ist ein  
obachtung von RINNERT ent  
daß die Veränderung der Zw  
nachfolgt, entspricht nicht u  
Klappengewebe, subendotheli  
— zu verlegen

Die 2 Entstehungsform d r V z n haben BEISCH und wir bei Herzklappen  
gefunden, die durch voran  
sierung im betreffenden  
Schwund der elastischen F  
hyalinen Gewebe verschmolzen sind In solchen Fällen tritt ein erkennbares  
und abgrenzbares Subendothel Trotzdem kann es auch hier zu einer allerdings  
seltenen, umschriebenen Ödembildung oder serösen Entzündung unter dem Endo-  
thel und — häufiger — ohne dieses Vorstadium direkt zu einer umschriebenen  
warzenartigen fibrinösen Entzündung kommen (Abb 13) Wir finden dann unter  
dem vorgebuckelten, noch vorhandenen oder schon gebohrten Endothel amorphe  
Fibrinmassen, die nach der Tiefe zu durch zellarmes hyalines Bindegewebe scharf  
abgegrenzt sind Hier ist eine vorangegangene oder noch bestehende „seröse“  
Warzenbildung nicht erkennbar

Die Entzündung mit Warzenbildung der Herzklappen erweist sich auf  
Grund unserer eigenen Untersuchungen und der von BEISCH als „interstitielle“  
Entzündung des Klappengewebes selbst Sie tritt in 3 Erscheinungsformen auf als

- 1
- 2
- 3

Das Hinzutreten einer angedeuteten oder nennenswerten Abscheidungsthr  
bose zu diesem primären Vorgang warzenartiger Reliefveränderung hat mit der  
eigentlichen Morphogenese der Warzen nichts zu tun

## 1. Entzündung mit Abscheidungsthrumbose.

Wir haben uns im  
dung der bislang mit  
Abscheidungsthrumbo u u .  
Beginn des letzten Kapitels wiedergegebenen bisherigen Anschauungen über  
Thrombenbildung verweisen Wir sehen, daß KLINGE als einziger eine Trennung  
beider Vorgänge durchführte Es ist ferner hervorzuheben, daß von KAUFMANN  
und von HUECK allein bei der Endocarditis simplex das Fehlen einer selbst erst  
mikroskopisch erkennbarer  
als bestimmendes Merkmal  
Erscheinungsformen der  
bezeichnet Den Beschreib  
entnehmen, daß sie das Vorhandensein einer Thrombose als „regelmäßig“ ansehen  
Das gilt bei den angeführten Autoren sowohl für Endocarditis verrucosa

und r erdachten nie beobachten können  
bei Eiv hsenen bei typischer Endocarditis  
rationen llen von alter vernarbender Endo-  
bakt aller Endocarditis gefunden und  
die Entstehungsart und -form der  
tion v  
chtrank i  
ries A t  
anz un rien Befunden, nur seine Deutung  
bestan ler oberflächlichen „Abscheidung  
Lagebilen Der Beginn ist stets in das  
auch KLINGE eigentlich hervorhebt (S 48)

in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden ein Trugschluß ist. Er weist darauf hin daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen. Es handelt sich nicht um wesensverschiedene sondern um den Grad der Schädigung nach von einander abweichenden Formen der Klappenentzündung.

Aus dieser kurzen Wiedergabe geht hervor daß nach der noch heute gültigen Lehrmeinung das morphologische Hauptelement der warzenbildenden Entzündung der Abscheidungsthrombus des Blutes darstellt daß nur KLEINER neben diesem eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt. Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von Abscheidungen gesprochen ohne genaue Angabe welcher Art dieselben sein. Erst nach Einführung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen strukturlose zusammengepresste Massen und neuer Endothelüberzug (DISTICH) hyaline Umwandlung (ASCHOFF) feinkörnliche nach VAN GIESON gelb bis leicht bräunlich gelb gefärbte Massen (KRISCHNER) homogene hyaline Vegetation (MAC CARTHY) als Substanz der Warzen beschrieben. Es ist ferner auffällig daß die selben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endokarditis simplex sofern diese von der rheumatischen getrennt wird. Nur HICK charakterisiert die Endokarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als Lockerung des Gewebgefüges und fibrinoid hyaline Degeneration der Grundsubstanz.

oft ohne thrombotische Abscheidungen. Es ist dieselbe Form die KLEINER als 2 Warzentyp beschreibt hat. Es hat jedoch schon RIMMER (S 215) auf die unterschiedliche und geringe Farbbarkeit dieser Thrombussubstanz hingewiesen besonders der flachen bandartigen Beläge der homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen. Er schreibt: Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin teils aus körnig homogenen Massen die entweder was sich meist nicht mehr erkennen läßt aus dicht zusammengesetzten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfallungsprodukt darstellen als das typische Fibrin aber mit diesem innig verschmolzen sind. (S 216)

Die Morphogenese der Entzündung mit Warzenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen in Zusammenhang mit der Morphogenese einer serösen und einer fibrinösen Entzündung die wir in den vorangehenden Abschnitten darzustellen uns bemühten. Vorgreifend den Angaben über Häufigkeit und Lebensalter der Träger einer serösen Endokarditis im speziellen Teil dieser Abhandlung (Abschn C I I S 103) haben unsere Befunde dargetan daß eine seröse Entzündung zeitlich allen sonstigen Entzündungsformen der Herzklappen — und nicht nur dieses Organs! — vorangeht. Neben flächenhafter Ausbildung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (BOITARD 12 Abb 6—8). Diese serösen Warzen entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober- und Unterfläche der Segelklappen bzw. Kammer- und Sinusfläche der Taschenklappen. Wie mein Mitarbeiter BRISCH (1930) nachweisen konnte kann zu dem serösen Insudat (MAYER) ein fibrinöses

Insudat hinzutreten so daß die serofibrinöse Warze unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Voruntersuchern beschriebenen homogenen strukturlosen zusammengesetzten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen bilden die bisher als die eigentlichen

Beobachtungen, die BEISCH bearbeitete. Er konnte im Widerspruch auch zu unserer eigenen früheren Auffassung nachweisen, daß die sog. „polypösen



Abb 21 Dasselbe Präparat wie Abb 19 und 20 bei Elastica Färbung. Aufgesplittete elastische Fasern oder Bruchstücke derselben reichen bis in die Zone der Fibrinausschüttung hinein (90 x)

'Auflagerungen' nicht einer Abscheidungsthrombose ihre Entstehung verdanken, sondern abgerissenes Klappengewebe darstellen mit und ohne zusätzliche

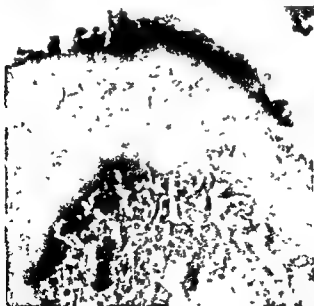


Abb 22 Aortenklappe 39 J. f. (B. ulcero-polyposa) kein Thrombus sondern interstitielle fibrinöse Entzündung im chemischen Sobol total eines Klappenpolypen mit noch Bruchstücken elastischer Fasern innerhalb des Fibrins (500 x)

Thrombenbildung (Abb 19—22). Er fand ebenso wie SUAREZ LOPEZ (1935) oft noch auf der Höhe bzw. am distalen Ende der Polypen Bruchstücke elastischer



Klappe und demnach weniger in einer Bakterienbesiedlung gegeben sind. Kontrollieren wir andererseits die Literaturangaben bezüglich des Beginns der Endocarditis ulcerosa, so wird entweder als erstes das Haften von Bakterien oder die Schädigung des Endothels angegeben. Wahrscheinlich ist es, daß

und er bespricht sie eingehend. DISTICH ist der einzige, der dem Vorgang der Bakterienhaftung eine Erklärung widmet. Notwendige Mehrfachinfektion, Sensibilisierung, Gewebsabstimmung bzw. Reaktionslage des Organismus. Es sind aber unseres Erachtens doch zwei sehr verschiedene Dinge, wenn das Schrifttum einerseits die große Häufigkeit „alter“ mit Vernarbung und Sklerosierung

aus — und so nicht nur beim Herzklappengewebe. Wir folgern daraus, daß eine Bakterienhaftung ausschließlich auf einer „pathologisch veränderten Klappe“ (RIBBERT) in des Wortes eigener Bedeutung und bezogen auf die Veränderung des Klappengewebes als Ganzes zustande kommen kann.

Das morphologische Substrat solcher vorangehender Klappenveränderungen haben wir — ähnlich wie Ribbert — in dem von K. KRÜCKEL (1909) mitgeteilten, in Herzklappen voran

2, S. 61) aufgezeigt. speziellen Pathologie der experimentellen

Endokarditis (Abschnitt E, II, S. 264) vorgelegt. Aus diesen im wesentlichen eigenen Untersuchungen wie aus dem Vergleich mit dem speziellen Schrifttum geht hervor, daß ganz bestimmte morphologische Gewebsveränderungen und wahrscheinlich ebenso bestimmte, aber heute noch wenig erforschte und bekannte serologische und immunbiologische Veränderungen vorangegangen sein müssen, um eine Keimhaftung im Herzklappengewebe zu bedingen. Wir werden auf diese sehr komplexen Vorgänge später zurückzukommen haben. Hier mochten wir ordnungsgemäß nur die anatomisch mikroskopischen Veränderungen wiedergeben.

Nachdem wir das Vorkommen einer serösen Endokarditis schon beim Feten

überwältigende Zahl rheumatisch beschriebene haben von BALDASSARI (1909) so

gelegt, daß es schon im 1. und 2. Lebensjahrzehnt keine „normale“ oder „unveränderte“ Herzklappe mehr gibt. Wir haben in diesen angeführten Veröffentlichungen ferner nachweisen können, daß alle diese frühjugendlichen Veränderungen zum makroskopisch erkennbaren Schwund der hautartigen Ausbuchtung des

des Ausbuchtung des hnenfaden führen

Hyalinisation und Entlastinisierung

und Degeneration der bindegewebigen Grundsubstanz; Entgegen unserer bis-



Fasern oder sonstige Reste ehemaligen Klappengewebes. Danach erweisen polypösen Thromben als primäre Gewebepolypen und echte Vegetationen im Sinne der guten alten Bezeichnung. Ihre unregelmäßige, oft vielgestaltige Oberfläche ist das Produkt mehr Fibrinwarzen und zusätzlicher Ulceration und zum geringsten Teil durch thrombotische Abscheidungen aus dem Blut bedingt. Das Stroma der Polypen setzt sich aus altem Klappengewebe und neugebildetem Granulationsgewebe zusammen, in dem alte Hyalinose und frische Nekrose oft nur bei Anwendung verschiedener Spezial- und Bindegewebsfärbungen unterscheidbar sind. Auf Grund dieser Ergebnisse hat die Bezeichnung „Thromboendokarditis“ ihre Berechtigung verloren, ist die übliche Darstellung der embolischen Verschleppung thrombotischer Herzkklappenauflagerungen endgültig zu korrigieren.

### 5. Ulceröse Entzündung.

Die Entstehung eines Klappengeschwures setzt in allen bisherigen Darstellungen eine Besiedlung der Klappenoberfläche mit Bakterien voraus. Anfangsstadien einer solchen Geschwurbildung wurden nicht gesondert beschrieben, weil sie dem Pathologen nicht zu Gesicht kommen. Schon aus der Wiedergabe der von den verschiedenen Autoren getroffenen Einteilung der Entzündungsformen geht hervor, daß im allgemeinen eine Trennung der ulcerösen von der polypösen Endokarditis nicht möglich erscheint wegen der Häufigkeit des gemeinschaftlichen Vorkommens. Die Vielgestaltigkeit von Ätiologie anatomischer Erscheinungsform miteinander kombinierter Veränderungen und des klinischen Verlaufs lassen auch den alten Einteilungsversuch von KÖNIGER ungeeignet erscheinen wie RIBBERT dargetut. Wir pflichten RIBBERT ganz bei, wenn er sagt: „Aber wenn man wie in unserer Darstellung geschehen sollte, nur anatomische Merkmale zur Unterscheidung verwertet, dann stoßt man auf große Schwierigkeiten“ (S. 223). Diese anatomischen Schwierigkeiten bei der Endocarditis ulcerosa sind durch 3 Faktoren gekennzeichnet:

1. Eine scharfe Grenze gegenüber der verrukösen Endokarditis gibt es freilich nicht (RIBBERT S. 222).

2. Die morphologischen Substrate der Endocarditis verrucosa und der Endocarditis ulcerosa kommen häufig gleichzeitig an ein und derselben Herzklappe oder

3. patho.

Zu Punkt 1 haben sich gleichmütig ausgesprochen: nur graduelle Verschiedenheit (KAUFMANN), alle Übergänge zu dem Typus der Thromboendocarditis simplex (ASCHOFF), Übergänge (DITTRICH), keine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Formen, alle Zwischenstufen vorhanden (KLINGE).

Zu Punkt 2 finden wir Bestätigungen bei KAUFMANN, RIBBERT, KRISCHNER. Bezüglich Punkt 3 besteht eine einheitliche Auffassung bei allen Voruntersuchern sowohl im allgemeinen wie bezüglich der bevorzugten Entwicklung auf allen rheumatischen Klappennarben. RIBBERT führt als „Produktionsstellen“ zusätzlich auch arteriosklerotische Klappenläsionen (S. 223) an. — Wenn wir die Lehmeinungen recht verstehen, wenn RIBBERT von „besonderer Vorliebe“, alle andern Autoren von bevorzugtem Auftreten der Endocarditis ulcerosa an veränderten Herzklappen sprechen, dann muß die allgemeine Beobachtung dahingehend ausgelegt werden, daß eine Endocarditis ulcerosa auf untergeordneter Herzklappe selten ist. Im Schrifttum scheint mir diese Auslegung nicht ausreichend gewürdigt. Besagt sie doch, daß die Entstehungsbedingungen eben vorwiegend oder bevorzugt in vorangegangenen Gewebsveränderungen der Herz

Klappe und demnach weniger in einer Bakterienbesiedlung gegeben sind. Kontrollieren wir andererseits die Literaturan über bezüglich des Beginns der Endocarditis ulcerosa, so wird entwerler als erstes das Haften von Bakterien oder

Wir haben aber dieselbe Endocarditis verrucosa in der bisherigen Haften der Bakterien gesprochen

wird, dann gilt — so nehmen wir an — wahrscheinlich die bei den meisten Autoren unausgesprochene Übernahme der alten Beobachtung von KÖNIGER, der phagocytierte Kokken in Endothelien beschrieb

und er bespricht sie eingehend. DITTRICH

Bakterienhaftung eine Erklärung wölmet  
 sibilisierung, Gewebsabstimmung bzw. Reaktionslage des Organismus. Es sind aber unseres Erachtens doch zwei sehr verschiedene Dinge, wenn das Schrifttum einerseits die große Häufigkeit alter mit Vernarbung und Sklerosierung einhergehender Klappenveränderungen hervorhebt andererseits eine bestimmte „Reaktionslage“ und Gewebsabstimmung im Sinne einer gesteigerten Reaktivität des Gewebes annimmt. Logischerweise schließt das eine eigentlich das andere aus — und so nicht nur beim Herzklappenewebe. Wir folgern daraus, daß eine Bakterienhaftung ausschließlich auf einer pathologisch veränderten Klappe (RIBBERT) in des Wortes eigener Bedeutung und bezogen auf die Veränderung des Klappengewebes als Ganzes zustande kommen kann.

Das morphologische Substrat solcher vorangehender Klappenveränderungen haben wir in früheren Untersuchungen in gemeinsamer Veröffentlichung mit KRUCKENBERG und WALDOW (1934/1935) in neueren Beobachtungen an Herzen voran  
 aufgezeigt  
 Pathologie

der Endokarditis (Abschnitt C, I u II S. 140/141) wie auch bei experimentellen Endokarditis (Abschnitt E, II, S. 264) vorgelegt. Aus diesen im wesentlichen eigenen Untersuchungen wie aus dem Vergleich mit dem speziellen Schrifttum geht hervor, daß ganz bestimmte morphologische Gewebsveränderungen und wahrscheinlich ebenso bestimmte aber heute noch wenig erforschte und bekannte serologische und immunbiologische Veränderungen vorangegangen sein müssen, um eine Keimhaftung im Herzklappengewebe zu bedingen. Wir werden auf diese sehr komplexen Vorgänge später zurückzukommen haben. Hier mochten wir ordnungsgemäß nur die anatomisch mikroskopischen Veränderungen wiedergeben.

Nachdem wir das Vorkommen einer serösen Endokarditis schon beim Feten in utero, die Häufung bei Kleinkindern und Jugendlichen, die große Zahl taglich im Sektionssaal aufzeigbarer Endokardreaktionen — in Form von Quellungs sklerosen nachweisen konnten — nachdem im internationalen Schrifttum die überwältigende Zahl rheumatischer Herzklappenerkrankungen in früher Jugend beschrieben wurde, haben wir in Übereinstimmung mit den alten Beobachtungen von BALDASSARI (1909) sowie FELSENREICH und WIESNER (1916) früher dargestellt, daß es schon im 1 und 2 Lebensjahrzehnt keine „normale“ oder „veränderte“ Herzklappe mehr gibt. Wir haben in diesen angeführten Veröffentlichungen ferner nachweisen können, daß alle diese frühjugendlichen Veränderungen zum makroskopisch erkennbaren Schwund der hütchenförmigen Ausläufer des Klappenrandes (sog. Schwimmhaut), Verdickung und Ausbuchtung des Schließungsrandes, Verwachsung und Verdickung der Sehnenfäden führen. Mikroskopisch entspricht diesem Befund eine Sklerosierung, Hyalinisation und Vernarbung aller Klappenschichten mit Entkollagenisierung, Entelastinsierung und Degeneration der bindegewebigen Grundsubstanz. Entgegen unserer bis-



Bakterien jedoch erst an 3. Stelle in der Ursachenreihe einer Geschwursbildung aber an erster Stelle der Bedingungen Geschwüre zu unterhalten und ihre Ausheilung zu verhindern oder wenigstens zu erschweren. Diesem Ergebnis muß bei zukünftigen Darstellungen Rechnung getragen werden.

### 6. Bakterielle Entzündung

Wie Lehrmeinungen älterer und neueres Schrifttum übereinstimmen, daß bei der Endocarditis verrucosa (sowohl simplex wie rheumatica) Bakterien fehlen, so wird gleichermaßen hervorgehoben, daß keine aller Art eine ausschlaggebende Rolle bei der Endocarditis ulcerosa seu polyposa (Endocarditis mycotica maligna) spielen, ganz besonders bei der chronischen Form (Endocarditis lenta).

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten diese bisherige Annahme und Darstellung einer allgemeinen und speziell morphologischen Kritik unterzogen. Wir haben Gegengründe und Ergebnisse umfangreicher eigener Untersuchungen beigebracht, die eine ganz andere Morphogenese der Geschwüre und Polypenbildung an Herzklappen wahrscheinlich machen. Die Bakterienhaftung an der Klappenoberfläche oder Unterfläche erwies sich bei beiden Erscheinungsformen der ulcerösen wie der polyposen Endocarditis als ein sekundärer Vorgang, als ein zusätzliches Geschehen. Damit finden die vielen als Widersprüche gedeuteten, auf falsche Technik der Blutkultur oder der bakteriologischen Sektionsaaltechnik auf besonders Keimarten bezogenen Beobachtungen und Befunde sowie die als Sonderform der subakuten bakteriellen Endocarditis abgegrenzte abakterielle Endocarditis (LIBMAN SACKS) ihre Erklärung. Wir verweisen hierbei auf Kritik Befunde und Darlegung der Spezialfragen in Abschnitten der bakteriologischen Kapitel. Hiernach gibt es bei der ulcerösen oder polyposen Endocarditis keine primäre, sondern nur eine sekundäre bakterielle Entzündung der Herzklappe. Damit steht in Einklang, daß schon die damals noch bakteriologisch geschulte Pathologengeneration bis zu RIBBERTS Handbuchdarstellung (1924) bei der bakteriellen Endocarditis dieselben morphologischen Klappenveränderungen beobachtete und bei ganz verschiedener Keimbeseidlung der Klappen beschrieb. Schon aus diesen alten oder älteren Beschreibungen geht hervor, daß auch damals keine für eine bestimmte Keimart charakteristische bakterielle Entzündung der Herzklappen gefunden wurde. Ferner wird schon in diesen älteren Beschreibungen hervorgehoben, daß ganz heterologe Erreger dasselbe morphologische Erscheinungsbild der bakteriellen Endocarditis hervorrufen. Als Erklärung hierfür galt, daß das Herzklappengewebe in seinen Reaktionsmöglichkeiten beschränkt sei, daß andererseits der Bakterienwirkung auf das Gewebe kein spezifisches Verhalten eigen sei, mit Ausnahme der Tuberkulose. Für diesen Tatbestand liegt seit fast 100 Jahren ein umfangreiches Beweismaterial vor, aber ohne die Schlußfolgerung, daß die Bakterien nicht die primäre kausale und formelgenetische Ursache sein können. Ja, im anglo-amerikanischen Schrifttum ist man unter Einfluß und Bedeutung von LIBMAN sogar mit vermeintlich notwendiger Kritik seit 1912 dazu übergegangen, aus kausalkenetischer Betrachtung, die Termin ulcerosa oder polyposa Endocarditis auszumerzen und dafür die Bezeichnung subacute bacterial Endocarditis einzuführen und nunmehr ausschließlich anzuwenden. Wir werden uns in einem späteren Kapitel mit der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Endocarditisformen auseinanderzusetzen haben. Hier möchten wir nur hervorheben, daß diese Bezeichnung der amerikanischen Forscher nach unseren neuen, hier vorgelegten Befunden und Schlußfolgerungen keine ätiologische ist, wie sie vermehren.

Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen, der Beobachtungen unserer Mitarbeiter und der kritischen Würdigung des Schrifttums gibt es — auf das

Geschehen an der Herzklappe bezogen — folgende 2 Formen der bakteriellen Herzklappenentzündung

1 Eine (weitgehend) primäre Form bei massiver Bakteriämie durch plotzliche und anhaltende Keimeinschwemmung hochpathogener (pyogener) Erreger in die Blutbahn. Beispiel: Akute schwere Sepsis oder Pyämie bei oder nach eitriger Thrombophlebitis nach Tonsillitis, infiziertem Abort, Osteomyelitis, experimenteller Infektion.

2 Eine sekundäre Form bei passagier Bakteriämie also geringgradiger Keimeinschwemmung relativ apathogener Erreger in die Blutbahn. Beispiel: Klumpen unbemerkte Keimeinbrüche bei Zahnaflerkrankungen, bei operativen Eingriffen in der Mundhöhle, an den Harnwegen, im Brustraum, Darmerkrankungen (!). Nähere Angaben s. Abschnitt C VI 2 (S. 201).

Die 1. Form kann vielleicht auftreten unabhängig vom Zustand der Herzklappen und Ausmaß vorangegangener pathologischer Veränderungen, und wohl Pathogenität und Keimzahl von ausnehmender Bedeutung für sind dies die Erkrankungsstile, die KLEIN (1903) darstellten und die heutzutage der Pathologie dank der Erfolge der Sulfonamid- und Penicillintherapie nicht oder nur als sehr seltene Ausnahme erlebt. Aus diesem Grunde können wir zu dieser Form auch keine neuen morphologischen und bakteriologischen Befunde beim Menschen beibringen. — Die Abgrenzung der 1. Form — das muß einschränkend betont werden — stellt so lange ein theoretisches Postulat dar, bis an neuem Untersuchungsmaterial der endgültige Nachweis erbracht ist, daß keine bestimmten oder charakteristischen Klappenveränderungen vorliegen, die die Keimansiedlung bedingen.

Die 2. Form tritt auf allem in Abhängigkeit von einer zur Zeit der (passagieren) Bakteriämie bestehenden interstitiellen (serösen?) fibrinösen Herzklappenentzündung. Letztere kann später bakterienhaltig oder bakterienfrei sein nach Maßgabe der bakteriellen Sekundärinfektion. Theoretisch schließt das nicht aus, daß beide Vorgänge auch synchron auftreten können. Wir verweisen hierzu auf unsere Ergebnisse in Abschn. C VI 3 (S. 209).

Naturngemäß sind früheste Stadien einer interstitiellen fibrinösen Endokarditis oft Zufallsbefunde oder erst bei langwierigen Untersuchungen in Stufenschnitten zu finden. Diese sind allerdings stets bakterienfrei, soweit darauf gerichtete histologische Untersuchungen Auskunft geben und mit der Einschränkung, die allem Bakteriennachweis im Schnittpräparat eignet. Sie sind ferner bakterienfrei bei verschiedenen Formen der Endokarditis, bei denen eine interstitielle fibrinöse Entzündung beobachtet wird, wie wir im speziellen Teil auszuführen haben werden. In unseren Überlegungen ist jedoch mit dieser histologischen Methode keinerlei Beweis zu erbringen, daß nicht doch einige wenige Bakterien im fibrinösen Insudat enthalten sind. Ist somit eine direkte Beweisführung nicht möglich, so läßt sich auf indirektem Wege die Bakterienfreiheit

etwas näher an der Sache machen, da wir ja verschiedene Stadien kennen, die sich in ihrem weiteren Verlauf simplex, F. verrucosa, rheumatisches, schlangenförmige, von ALBERTINI werden.

Wir müssen also feststellen, daß die Endokarditis nicht erfassbar sind. Die fortgeschrittenen Stadien schließlich in Gemeinschaft mit einer Endokarditis, das sich immer wieder die Richtigkeit unserer Forderung ergibt, daß die Keimhaftung und damit

auch die bakterielle Entzündung sekundäre Vorgänge sind. Wir finden die Bakterien in diesen Stadien sowohl an der Oberfläche wie in der Tiefe der Fibrinablagerungen und wesentlich seltener auch unterhalb derselben in dem Demarkationswall und Granulationsgewebe der tieferen Herzklappenschichten. Sie liegen hier als wolkige Kolonien oder geballte Haufen wie auch in diffuser Verteilung. Bei Beurteilung ihrer Menge muß stets die postmortale Anreicherung in Rechnung gestellt werden. Das gilt vor allem bei den Massen, die oft bei der chronischen polyposen Endokarditis oberflächennahe angetroffen werden.

Wir haben nun die Gewebsreaktionen solcher bakterieller Entzündung anzuführen und entsprechend unserer bisherigen Darlegung dabei die Unterschiede zur abakteriellen fibrinösen Entzündung einerseits die Beziehung zur Entzündung mit Abscheidungsthrombose andererseits besonders herauszustellen. Die eigenen Untersuchungen haben hierzu in Ergänzung der eben schon angeführten Befunde ergeben. Ebenso wie ein fibrinöses Herzklappeninsudat anscheinend längere Zeit reaktionslos bezüglich des Insudats selbst wie bezüglich des umgebenden Klappen gewebes liegen bleiben kann — ebenso reaktionslos scheinen sich oft die Bakterien in der Fibrinwarze oder dem bandartigen subendothelialen Fibrinbeet verhalten zu können. Sie bilden Kolonien wechselnder Größe wie in einem künstlichen Nährboden und führen eine anscheinend sehr langsame Zersetzung nur des Fibrins herbei. Solche ist erkennbar an körnigem Fibrinzerfall und metachromatischer wolkiger Verfärbung. Bei fortgeschrittenen Fällen haben wir eine Bakterienverbreitung ebenfalls bevorzugt nach Art des Auswachsens einer Kolonie beobachtet. Später erst scheinen die Leukocyten einzuwandern wobei beide Wege von seiten des Blutes und der Klappenoberfläche wie von seiten der Klappentiefe vorkommen. Den 2. Zuwanderungsweg haben wir nur in Klappen mit vorangegangener Vascularisation beobachtet. Außer dieser anscheinend ersten cellulären Reaktion folgen nun Reaktionen an der Oberfläche des infizierten fibrinösen Insudats und damit an der Klappenoberfläche dieser Stelle wie auch an der unteren Begrenzung zum tiefen Klappengewebe. An der Oberfläche ist stets ein Endotheldefekt erkennbar und oft eine Ablagerung eines Gemisches von intakten oder zerfallenen Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten. Beide mischen sich mit dem Fibrin des Klappeninsudats. Bei guter Farbetechnik ist anfangs eine Unterscheidung möglich. In fortgeschrittenen Fällen und nach Untermischung gelingt eine Grenzziehung zwischen ehemaligem fibrinösem Insudat und erythrothrombocytarer Abscheidung nicht mehr. In der Klappentiefe beginnt eine Wucherung von Histiocyten, Fibroblasten, eine Capillarsprossung und wechselt starke leuko- und lymphocytaire Infiltration. Es kommt also unterhalb des infizierten fibrinösen Insudats zur Ausbildung eines Granulationsgewebes, das außerordentliche Mächtigkeit erreichen kann und zu beträchtlicher Klappenverdickung führt. In fortgeschrittenen Fällen ist diese Granulationsgewebsbildung das beherrschende morphologische Symptom, das ausdehnungsmäßig die schmalen bandartigen Fibrinbänder an der Oberfläche um ein Vielfaches übertrifft. Die bakterielle Herzklappenentzündung ist morphologisch gesehen im wesentlichen stets eine granulierende Entzündung. Darum werden wir wie im speziellen Teil auch als solche von der serösen Endokarditis und fibrinösen Endokarditis abgrenzen.

Weitere und spätere Folgen sind an der Oberfläche neue Abscheidungen von Blutbestandteilen, darunter auch feine oberflächenparallele Fibrinfäden oder dünne Fibrinlagen. Solche echte Abscheidungsthromben halten sich aber stets in auffallend geringem Ausmaß. Innerhalb des fibrinösen Insudats wie in der Klappentiefe beobachten wir beginnende oder flächenhafte Nekrose ganz unregelmäßiger Begrenzung. Sie tritt sowohl innerhalb alter hyaliner Sklerose der



noch im weiteren Sinne zugerechnet. „Sie speichern nur bei besonders hoch getriebener Färbung und nur in Gestalt allerfeinster Körnchen (ASCHOFF S 142). Das haben auch die neueren Untersuchungen zu dieser Frage bestätigt, wie wir in Abschnitt I (S 4) anführten. Jedoch beweisen alle neueren Untersuchungen von Gefäßwänden (SCHURMANN und MACMAHON 1933, JÄGER 1932, VON ALBERTINI 1944, BREDT 1932/41, HOLLE 1940, W W MEYER 1949) daß diese Ausschaltung der Gefäßendothelien aus der Reihe der reagierenden Mesenchymzellen in dieser starren Form nicht haltbar ist und einseitig auf körniger Farbstoff- und grob disperser Stoffspeicherung beruhende Ergebnisse nicht genügen. Der fruchtbaren Konzeption von SCHURMANN von der Schrankenfunktion dieser Gefäßwandanteile dem Nachweis einer Durchlässigkeit des Endothels für feindisperse Stoffe durch SIEGMUND (1933) sind die Befunde von RAN DERATH, BREDT, HOLLE, W W MEYER gefolgt und haben gerade dem Gefäßendothel seine Filterfunktion erneut zugesprochen. Diese Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß bei allen Unterschieden zwischen dem Endothel der Capillaren und dem von Arterien und Venen dem letzteren als Blut Gewebsschranke eine nicht mindere Bedeutung zukommt, daß unsere Kenntnisse zum ändern hier erst am Anfang stehen, wenn wir die Eiweiß und Lipoidfraktionen in den Rahmen solcher Betrachtungen stellen. Die Ergebnisse von BENVOLD (1938) haben bei den Morphologen noch keinen ausreichenden Widerhall gefunden und die Bedeutung der Eiweiß Lipoidkomplexe hat auf Grund des neuen Anstoßes durch M B SCHMIDT (1944) neuerdings erst E MÜLLER (1949) in das rechte Licht gerückt. „...“ zu Wort gekommen,

serologischer Antigen.

Wir müssen uns dafür

und Mosaikfunktionen morphologisch am Endothel selbst erfassen zu können. Wir können sie nur am Funktions- und Reaktionserfolg nachtraglich erkennen. Das mindert nicht unser Bemühen um die Verfeinerung morphologischer Methoden.

Wir haben früher schon dargelegt (BORRHO II S 652), daß „es keine Herz

ernden Zellersatzes gegenwärtig, dann sind dessen Störung oder Unterbrechung theoretisch sowohl von der Blut- wie Gewebseite her gegeben und ebenso ein damit einhergehender Funktionsausfall. Trotz der berechtigten Einwände LETERERS (1931) gegen die Annahme einer groben „Zellblockade“ besteht dieses Wechselspiel Blut Gewebe bei jeder Zelleinheit und ist Grundlage aller Vor-

„...“ an darum, umschriebene Zell-  
Erscheinungen dann werden  
„...“ beginnende Veränderungen  
an Zellen und Grundsubstanz feststellen können. Solche direkte Beziehung erkennen wir jedoch keineswegs bei den Entzündungsformen seröse oder fibrinöse Endocarditis (s z B Abb 3, 5 u 10). Jedenfalls haben wir bei beiden das



" " " " "

"

des Endothel im Abschnitt ausgeprägter  
 Ist zudem die Annahme offen, daß ein  
 Entzündung bestand, aber, passageren

Charakter' hatte. Hier muß die pathologische Morphologie den Vorstellungen einer funktionellen Pathologie nachgeben — Dasselbe gilt bezüglich der Endothelverfettung. Wir haben ihr erst spät nachgehen können und Reihenuntersuchungen an verschiedenen Herzklappen aller Altersklassen und aller Entzündungsformen an Gelatinepräparaten angestellt. Gegenüber den folgenden Gewebsarten der Herzklappe fanden wir eine Endothelverfettung selten beim Kleinkind nie häufiger beim Erwachsenen. Eine Beziehung zu bestimmten Entzündungsformen bestand nicht. Auch hier ist an der Einzelzelle ein passagerer Funktionszustand vom Beginn einer pathologischen Schädigung morphologisch nicht zu unterscheiden. Wir können nur mit folgendem Rückschluß eine Entscheidung fällen. Alle Speicherversuche (besonders die von FEHL 1929 und SIZOV 1933) haben eindeutig gezeigt, daß das Endothel des Endokards nicht an der Phagozytose von grobkörnigen oder körnigen Substanzen teilnimmt. Neutralfette und Lipide des Blutplasmas gehören zu diesen Stoffen.

Unsere darauf gerichteten Untersuchungen haben nun ergeben, daß nur sehr selten und dann nur eine Endothelzelle oder eine kleine Gruppe solcher winzige Fetttropfen enthält. Dabei ist es gleichgültig, ob ein im wesentlichen unveränderter oder ein mit Verdickung und Sklerose ausgezeichneter Klappenabschnitt vorliegt. Aus diesen theoretischen Erwägungen und morphologischen Befunden geht hervor, daß weder eine funktionelle Speicherung von Fettsubstanzen noch eine

auch  
 man schnell ein Maß dafür in welchem Abstand und welcher Zahl die Endothelien die Klappenoberfläche bedecken. Als erste morphologische Anzeichen einer Endothelreaktion außer der Schwellung der Einzelzelle und ihrer Kernvergrößerung finden wir ein  
 Mosaikfeld zustan  
 Kern und auch eine  
 stark sein, daß sie  
 Klappenoberfläche e  
 abschnitte betroffen sein, auch solche mit umschriebener oder flächenhafter Verdickung des Subendothels durch seröse Entzündung. — Ferner beobachten wir selten und vereinzelt Mikrowarzen in Gestalt kleinster Erhebungen aus schließlich des Endothels, die wie kleine Zapfen senkrecht zur Oberfläche stehen.

der Permeabilitäts-pathologie findet wenig Ausdruck in seiner morphologischen Reaktivität. Teleologisch gesehen, werden in diesem Verhalten Kontinuität und verminderter Reibungswiderstand der Herzklappe als Teil des Blutgefäßrohres garantiert.

## 2. Tiefe Klappenschichten.

In unseren eigenen früheren Veröffentlichungen haben wir eine gesonderte Befundbesprechung, getrennt nach Klappenschichten, durchgeführt. Wir müssen hier darauf verweisen. Der morphologischen Reaktionsarmut des Endothels steht

ein Reichtum an Strukturänderungen des übrigen Klappengewebes gegenüber Wiedie unten anzuführenden (Abschnitt E, I, 2, S. 252) normal anatomischen Unter

Gefäßwandabschnitt „Herzklappe“, sondern auch bei allen übrigen Gefäß bezirken nicht dem Endothel, sondern diesem Subendothel die größere Reaktions breite zuzuerkennen ist. Das ist auch aus unseren Befunden bei der serosen und

erbracht Wir finden ein sehr wechselndes Verhalten in der Abgrenzung aller

dickungen des Subendothels allein gibt, kommen solche der übrigen Klappen schichten, also der subendokardialen und der fibrinösen Schicht allein vor (Abb. 5 bis 8). Wir müssen darum annehmen, daß die Reaktion zwischen Blut- und Gewebe

t. . . . .

das Geschehen vereinfachen, aber kaum einem eintreten können

Was wir an Befunden in den folgenden Abschnitten über Grundsubstanz und Gewebsarten sowie Gefäße noch aufzuzeigen haben — alle diese oft schweren und ausgedehnten Veränderungen scheinen keinen Einfluß zu haben auf das neuerliche Eintreten und Hinzukommen einer serösen oder fibrinösen Endocarditis (Abb. 13 u. 30). Insoweit formen unabhängig zu rosen, Narben) Diese formale Genese der Entzündungen der Herzklappen wie anderer kongenitaler Systeme als auch für jedes Entzündungsrezidiv. Wir können darum — jedoch

haben aber hinreichende Belege für beides Geschehen bei allen rezidivierenden oder chronischen Endokarditiden gewonnen um herausstellen zu können, daß auch sklerosierte und in dem Sinne vernarbte Herzklappen nichts an Reaktionsfähigkeit verloren haben gegenüber unvernarbten

Ein  
mit  
beim  
Infiltrate

Kehren wir nochmals zum Ausgangspunkt dieses Abschnittes zurück, so läßt sich als Regel erkennen, daß eine seröse Entzündung ohne vorangehende oder begleitende Erscheinungen jede oberflächliche oder tiefe Klappenschicht allein oder mehrere gleichzeitig betreffen kann. Die fibrinöse Entzündung dagegen ist an das Subendothel gebunden, die celluläre an Gefäße und letztere wieder an die Subendokardialschicht.

### 3. Sehnenfäden.

Ebenso wie im Schrifttum d. Unterflache der Segel und der Endokarditis vernachlässigt wurde, s. Sehnenfäden. Das geht so weit, daß wir ohne Übertreibung aussprechen können, daß die Sehnenfäden falsch sind, die Verwachsungen auf phologischen und so übersichtlich

wie bei den Sehnenfäden. Makroskopisch besteht nur die Schwierigkeit der Deutung bei der Verastelung eines Sehnenfadens, da hierüber keine Spezialuntersuchungen vorliegen. Ansonsten sind makroskopisch nur abzugrenzten Verdickung und Verwachsung. Sie sind ungemein häufig und die Regel bei jeder Segelklappe der Mitrals und etwas weniger häufig bei der Tricuspidalis. Könnte man makroskopisch bei der Verdickung noch einen vielleicht einfach hypertrophischen Prozeß vermuten, so mußte eigentlich die Verwachsung zweier

stände kommt? Mikroskopisch wird offenbar, daß sich die makroskopisch erkennbare Anzahl von Verwachsungen im Einzelfall noch wesentlich erhöht. Man entdeckt ferner mikroskopisch, daß die Mehrzahl der Verdickungen ebenfalls auf einer Verwachsung ganzer Bündel von Fingelsehnenfäden beruht. Die Anerkennung, daß Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden ausschließlich Narbenstadien entzündlicher Veränderungen an der Herzklappe darstellen, ist gleichzeitig eine

Die Verdickungen der Sehnenfäden lassen sich demnach trennen in eigentliche und vorgetauchte. Die eigentlichen Verdickungen beginnen stets an der Abgangsstelle aus der Klappenunterfläche. Sie entstehen als Folge einer serösen Entzündung des Subendothels oder der fibrosen Grundschicht. Wir haben diese Veränderungen früher eingehend beschrieben und abgebildet [Bourne 11 (1920)].

S 658 , 660 444 0 10 121 29 64 4 4 — — 48 1 2

haltung derselben vorliegen. Das  
lenn die Mehrzahl so verdichter  
ansatz zu beobachtende Ver  
0,5—1,0 cm endet. Dieses Ver  
halten ist schon makroskopisch an der Ventrikel- oder Aortenfläche des vorderen  
Mitralsegels zu erkennen sowie nach Abtrennen der Sehnenfäden des hinteren  
Die seröse

Die seröse

•

Verpack

rose Ent

zung oder Sklerose des Subendothels, das hier nun als eine Hülle zwei oder mehrere fibrose Zentralfäden der verschiedenen Sehnenfäden umschließt. Im Gegensatz zu der eigentlichen Verdickung beginnen solche Verwachsungen am häufigsten am Papillarmuskelausatz, bestehen dann aufwärts für verschieden

Sehnensaden führen wir bei den Formen der chronischen Entzündung (S. 52) an

#### 4 Grundsubstanz

Können wir bei der Herzklappe sagen: So viel verschiedene Gewebsarten — so viel verschiedene Grundsubstanz? Es möchte fast so scheinen, wenn wir die Veränderungen der Einzelelemente für sich betrachten. Oder müssen wir eine einheitliche Grundsubstanz mit verschiedener Stoffwechsellistung verschieden differenzierter Einzelelemente annehmen? Gibt es bei einheitlicher Grundsubstanz isolierte Schädigungen der differenzierten Einzelelemente oder nur verschiedene Empfindlichkeit bei einheitlich geänderter Grundsubstanz? — Solche Fragen müssen wir heute stellen, wenn wir der Gewebsflussigkeit Rechnung tragen und ihrem Wechsel grundsätzliche Bedeutung zuerkennen für alle physio-

Annahme daß jedenfalls in der Entwicklung der Grundsубстанз verschiedene Stadien und Differenzierungen erkennbar sind die die Wandelbarkeit der zwischenzelligen Substanz dokumentieren

800

Fag

cliff

und Elasticaarmut bestehen treten erst im Laufe der ersten Lebensjahre die

barkheit mit basischen oder sauren Farben Unterschiede der Dichte wolkige oder körnige Niederschlagsbildungen Als indirekte Methoden mochten wir Befunde anführen die sich aus dem Strukturwechsel im Korrelationsbild Zelle Grundsubstanz bzw Faser Grundsubstanz als Hinweise auf eine dabei zu fordernde oder zu erschließende Änderung auch der zwischenzelligen Substanz ergeben

1 Die Metachromasie ist ein altes Problem der Histologie besonders der Gefäßwände und so auch der Herzklappen als eines Gefäßwandabschnittes Wir verweisen auf A SCHULTZ (1922) ASCHOFF (1936) TALALAJEW (1929) BREDT (1932 1941) HOLLE (1940) und die von diesen Forschern herausgestellten Beziehungen zum elastischen Gewebe einerseits zur Verfettung Verkalkung und Arteriosklerose andererseits wie neuerdings zur Entzündung der Gefäßwand HOFCK hat mit Begriff und Vorstellung der Saftstauung und wechselnder Quellungs-  
 substanz Fr hat damit diesen Erscheinungen den Charakter der Degeneration endgültig genommen wenn auch dessenungeachtet das Schrifttum immer noch von Entartung spricht Damit ist als neue Aufgabe erstanden die Grenze zwischen passigen reversiblen irreversiblen (echten) Degenerationen einerseits

forschung

Im Schrifttum ist die Gewebemetachromasie in Parallele gestellt oder sogar identifiziert mit der mucoiden Verquellung bzw Degeneration nachdem analoge Färbungen wie bei der Mucinreaktion beobachtet wurden Es waren besonders BJÖRLING (1911) — von dem auch die Bezeichnung stammt — und A SCHULTZ (1922) die diesen Nachweis führten und Beziehungen dieser Substanz zu kollagenen und elastischen Fasern herstellten Die Untersuchungen von HOLMGREN (1940) IFTTFRER (1932) HAMMARSTEN (1936) SCHMIDTFRIED (1891) F VENNES (1916) SÁREZ LOPEZ (1935) HOWELL (1926) LISON (1931) FIORI (1938) und SYLVÉN (1939) ergaben dann das Vorliegen hochmolekularer Ester schwefelsauren und deren Vermehrung bei proliferativen Prozessen A SCHULTZ 1922 SKOLOJEW 1926 SCHILDMANN und MACMAHON 1933 SYLVÉN 1939 HOFF

setzung der Chromotropie bis zum Verschwinden im Bereich der stauff rmlen

der fibrinösen Entzündung (5 17)  
 besondere ALT-CHELFER und ANCF  
 schen der Metachromasie und der  
 Hyaluronsäure einerseits und sauren Mucopolysacchariden andererseits So steht zu erwarten daß der Ausbau dieser gewiß einmischen Untersuchungen zu einer feineren Analyse der Veränderungen der Grundsubstanz führt Es ist dabei zunächst erstaunlich daß das Auftreten elastom triper und fibrinöser Substanzen

mit gleich  
möglicher  
In dem  
polysaccharid) und sogar in  
können wir zur Frage des  
Wir beobachten in jeder Herz  
Farbbarkeit der Grundsubstanz  
en Wir sehen darin einen ein

dringlichen Hinweis auf  
chemismus und lokalen  
mit völlig regelrechter  
besonders die fibrose G

Grundsubstanz ist oder nur wechselnd große  
andes betroffen sein  
appenodem und der  
afte subendotheliale  
se Insudat erfahren

weisen knollige oder kugelige Bezirke in der Klappentiere — z. B. die früher als  
Metakollagen

ablassend am Rande und geht ganz allmählich in die gewöhnlichen Klappen über  
umgebenden Grundsubstanz über Auch in der Farbdichte ist derselbe Wechsel  
zu beobachten gleichmäßige oder fleckförmige Verfärbung letztere mitunter  
Zellterritorien gebunden Bezüglich des Verhaltens der  
her Bezirke stimmen  
und MACVIAKOV und  
altung bis die Grund  
substanz und Meta

Wir haben vieler  
e der Grundsubstanz  
emacht von dem mit  
Gewebswassers Wir  
haben — wie schon VERAGUTH 1895 (1) — wiederum betont daß unter physio  
Kammer und Vorhof  
Hierbei stellt bei der  
eine ungewöhnlich  
Heml können

wir bedenken welchem Wandel das Blutplasma unter physiologischen und patho  
logischen Bedingungen unterworfen ist dann nimmt das Klappengewebe im

allgemeinen daran unzweifelhaft nicht teil, weder aktiv noch passiv. Im Gegensatz hierzu haben wir bei Kleinkindern Ödem und seröse Phasen gedeutet werden können. Wir müssen daraus den Schluß ziehen, daß

angreifen. Diese Reaktion zeigt ihre Konstanz im Auftreten einer Vermehrung des Gewebswassers, einer Saftstauung eines Ödems. Da dieses Ödem offensichtlich als gebundene Gewebsflüssigkeit lange bestehen bleibt, kann hier kein passiver Vorgang, sondern muß hier vielmehr eine aktive Zellreaktion angenommen werden.

Die aktive Reaktion kollagenen Gewebes auf proponierte spezifisch chemisch toxische Faktoren ist anscheinend immer dieselbe. Da wir nicht annehmen können, daß diese chemisch toxischen Wirkstoffe bei allen Menschen und allen Krankheiten gleichartig sind, müssen wir folgern, daß entweder die Reaktionsarmut kollagenen Gewebes nur eine Reaktion gestattet, oder daß aus dem Angebot verschiedenster Wirkstoffe des Blutplasmas nur einer elektiv adsorbiert wird. <sup>ntigen Antikörperreaktion als</sup> Herzklappe <sup>die Folgen eines gebundenen</sup> mit Zelluntergang und des

quellung zunehmender Kernlosigkeit bis zur vollkommenen Nekrose der Grundsubstanz. Er hat hierfür die Bezeichnung „Quellungsnekrose“ eingeführt. Wir sehen hierin volle Übereinstimmung der Befunde bei zwei verschiedenen Gewebsabschnitten. Ein Unterschied besteht nur in quantitativer Beziehung, ferner darin, daß die Herzklappen in viel früherem Lebensalter betroffen sind. Wenn HOLLE in kritischer Abwägung ebenso wie BREDT (1941) und neuerdings

einem anderen Gefäßwandabschnitt — der Herzklappe — demselben Formenkreis zugerechnet werden.

3 Kollagen — Elastica — Silberfibrille. Wir waren genötigt, die hierher gehörenden Befunde und Besprechungen im Abschnitt über seröse Entzündung (S. 6) und über Desmolyse (S. 46) zu bringen. Wir können hierauf wie auch auf unsere frühere Darstellung [BONNIO 12 (1950)] und auf die später anzuführenden Befunde bei den einzelnen Entzündungsformen im speziellen Teil Abschn. C, I (S. 108 ff.) verweisen. Dort sind auch Befunde, Ergebnisse und Auswertungen der vielen Voruntersucher zu finden.

### 5 Vascularisation — Gefäße.

Bis in die neueste Zeit ist den Gefäßen in den Herzklappen besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Ihr physiologisches Vorkommen haben wir oben angeführt (s. Abschn. A, I, S. 4). Hier haben wir nun 2 Fragen zu beantworten:

1. Unter welchen Bedingungen werden gefäßlose Klappen vascularisiert?

2 Welche morphologischen Eigentümlichkeiten und Lokalisation bieten solche neugebildeten Gefäße?

1 Wenn man das Glück hat, eine wirklich frische und beginnende Endokarditis als Zufallsbefund makroskopisch am Sektionstrich zu entdecken dann sind sowohl die Stellen dieser umschriebenen Entzündung wie auch die übrigen  
 Wenn man zum anderen makro-  
 kennt, dann liegt mikroskopisch eine  
 oder ein Rezidiv vor. So sehen die  
 kann noch die Falle übrig, bei denen  
 man erst mikroskopisch Gefäße vorfindet

von Gefäßkaliber, Gefäßfüllung und Klappenverdickung ab. Demzufolge findet man mikroskopisch stets mehr Gefäße als makroskopisch. Ja, wir haben mehrfach Korrekturen vornehmen müssen. Makroskopisch als „Endokardreaktionen“ bezeichnete Herzklappenveränderungen erwiesen sich mikroskopisch als gefäß-

litis  
 OER (1903) und FEL  
 ion der Endokarditis  
 Intensität der Ent-  
 und Zeit  
 daß Klappenentzun-  
 dungen ohne Gefäßneubildung ausheilen können (KONIGER 1903, FELSENFELD 1916, JEGOROW 1926, KAUFMAN 1922), so scheint die allgemeine Auffassung

ative  
 1929)  
 leicht  
 lose  
 elnen  
 Ver-  
 t die  
 netes  
 lchen  
 iaben  
 erner

feststellen, daß sie weder zum Formenkreis der „serösen“ noch der „fibrösen“ Entzündung gehören auch nicht obligat zur „rezidivierenden“ Entzündung gleichgültig welcher Genese dieses Rezidiv ist. Eine Vascularisation ist aber  
 arditis und als solches sehr zu  
 1946). Wir glauben aber nicht,  
 iver Vorgang gewertet werden  
 von Art, Grad, Stadium und  
 Schwere der bestehenden oder abgelaufenen rheumatischen Gewebsveränderung. Es findet auch keine Rückbildung der Gefäße statt, die noch WILLER (1933) als einziger annimmt, wenn sicher nur noch ein hyalines Narbengewebe erkennbar ist. Auch dieses Persistieren spricht gegen die Annahme eines lokalen reparativen Prozesses. Es ist uns nicht gelungen, Sicherheit zu gewinnen, in welcher zeitlichen oder etwa kausalen Folge die Gefäße bei der rheumatischen Endokarditis



auftreten. Es muß der Bekanntgabe späterer Zufallsbeobachtungen ganz frischer und beginnender rheumatischer Herzklappenentzündungen vorbehalten bleiben, diese Frage zu klären. Im übrigen verweisen wir auf die amerikanischen Befunde im Abschnitt C II 6 (S. 126). Dieses Privileg der rheumatischen Endo-

Endokarditis zurückzukommen haben.

2. Schon LANGER (1887) und RIBBERT (1924), später KRISCHNER (1927) und HOJSTI (1928) und neuerlich WILLER (1932, 1933) und KOLFTSKY (1946) haben außer der Bedeutung der Herzklappen Gefäße für die Entzündung und als Kriterium derselben der *Morphologie* der Gefäße besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Als morphologische Besonderheit beschrieb besonders RIBBERT auffallend wandverdickte muskulare elasticafreie Arterien mit enger Lichtung

reine Venen  
suchten nur die  
Eine Antwort

kann vorläufig nur aus teleologischen Erwägungen kommen, daß Innendruck der Herzhohlen sowie Funktion und Gewebelastizität der Herzklappe eine eigene elastische Funktion dieser Gefäßwände überflüssig machen. Diese Deutung legt Vergleiche mit der funktionellen Anpassung in anderen kollagenen oder elastischen oder muskularen Geweben nahe, die wir uns aber hier versagen müssen.

Über die Lokalisation dieser neugebildeten Gefäße ist zu sagen, daß sie ausschließlich in der elastisch-fibrosen Schicht (Subendokardschicht) sowohl im Bereich der Klappenplatte wie am Schließungsrand angetroffen werden. Sie sind hier eingelagert in die lockeren elastischen Fasern dieser Gewebslage. Diese Lagerung ist so charakteristisch, daß man auch bei Auffaserung oder Schwund der elastischen Lamelle oder der elastisch-fibrosen Schicht an der Gefäßlage die ehemalige Klappenschicht rekonstruieren kann. — Es ist eine alte Erfahrung, daß Klappen Gefäße bevorzugt in der elastisch-fibrosen Schicht der Vorhofseite (Oberfläche) der Segelklappen und der Kammerseite (Außenfläche) der Taschenklappen vorkommen und seltener wie auch erst bei starker Verdickung und grober Verunstaltung der Klappen auch in der entsprechenden Schicht der anderen Fläche.

Über die *Herkunft* der Gefäße besteht seit alters her Übereinstimmung, daß

nulus bei rheumatischer Endokarditis s. Abschn. C, II 6 S. 120

## 6. Desmolytische Prozesse (kollagen — elastica — Silberfibrille).

Der Vorgang der Desmolyse ist von ROSSLE (1943) in den Formenkreis der serösen Entzündung gestellt und als besonderes Kriterium einer solchen charakterisiert worden. Er besagt, daß — in des Wortes Bedeutung — lysische Erscheinungen am Mesenchym beobachtet werden. Wir haben diesen Veränderungen am kollagenen und elastischen Bindegewebe der Herzklappe besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da gerade sie eine der wesentlichsten Stützen der Lehre ROSSLEs und die entscheidenden Merkmale darstellen eine einfache passagere verschiedenen Formen des LES abzugrenzen. Bei einer uns bei der Kleinheit des

Objekts leider nur morphologische Befunde zur Verfügung. Sie lassen sich stützen durch gleichartige Beobachtungen anderer Untersucher an anderen Gefäßabschnitten und anderen kollagenen Geweben. Wir verweisen hierzu auf unsere Ausführungen im Abschn. II 1 (seröse Entzündung) und Abschn. III 4 (Grundsubstanz) und Abb. 3—11, 23. Wir glauben dort ausreichende Befunde und Vergleiche beigebracht zu haben zum Nachweis desmolytischer Prozesse am kollagenen und elastischen Bindegewebe der Herzklappe. Beim kollagenen Bindegewebe erkennen wir dabei eine Verbreiterung der Einzelfaser, eine Lösung der Faserverbindungen, Schwund der Färbbarkeit und schließlich der Kerne und

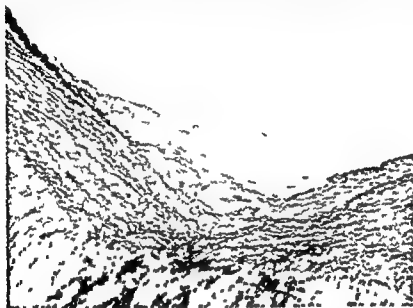


Abb. 3. Gefäß 2 d. ...  
platte zu Gefäßgrund mit Auffaseru

Klein (H. St. ra)

Fig. 3

Fasern selbst. An Stelle der kollagenen Geflechte treten ... rörungen Silberfibrillen in Erscheinung (Abb. 4 u. 12). Dennoch handelt es sich bei diesem Vorgang nicht um einen vollständigen Gewebsuntergang, sondern nur um einen Teilvorgang auf diesem Weg, um eine Demaskierung, um einen Kollagenschwund. Wir haben darum von einer Entkollagenisierung gesprochen. Sie kann in allen Abschnitten der Herzklappe kleinschrieben oder flächenhaft eintreten. So eindeutig — wie uns scheint — dieser morphologische Befund und seine Deutung ist, so ungeklärt und heute noch seine oft eigentümliche Begrenzung und seine kausale Entstehung. Gerade das Auftreten in umschriebenen Bezirken legt nahe im Gegensatz zum Ödem ellgebundene Perikationen anzunehmen. Die dabei mitwirkenden Stoffe werden vielleicht auf dem Diffusionsweg mit dem Gewebwasser angeführt und greifen an bestimmten Zellgruppen an, die nun erst als Perikation hierauf wahrscheinlich durch Vermittlung von Biokatalysatoren den Entleerungsvorgang einleiten und unterhalten. Dabei scheint uns die Frage nicht geklärt, ob wir solche Entleerung nur als Degeneration ansprechen oder auch der Vorstellung Raum geben müssen, daß Kollagenabbau und -abbau reversibel sind. Da ein Kollagenabbau zu den physiologischen Erscheinungen gehört und Kollagenabbau bei mehr physiologischer als pathologischer Gewebsatrophie etc.

auftreten. Es muß der Bekanntgabe späterer Zufallsbeobachtungen ganz frischer und beginnender rheumatischer Herzklappenentzündungen vorbehalten bleiben, diese Frage zu klären. Im übrigen verweisen wir auf die amerikanischen Befunde im Abschnitt C, II, 6 (S. 126). Dieses Privileg der rheumatischen Endo-

Endokarditis zurückzukommen haben

2. Schon LANGER (1887) und RIBBERT (1924), später KRISCHNER (1927) und HOLSTI (1928) und neuerlich WILLER (1932, 1933) und KOLETSKY (1946) haben außer der Bedeutung der Herzklappengefäße für die Entzündung und als Kriterium derselben der Morphologie der Gefäße besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Als morphologische Besonderheit beschrieb besonders RIBBERT auffallend wandverdickte muskulare elasticafreie Arterien mit enger Lichtung, nur mit Endothelrohr ausgestattete, selten mit fibroser Media versehene Venen. Dieser Kennzeichnung ist auch heute nichts hinzuzufügen. Wir mochten nur die Frage aufwerfen, warum die Ausbildung der Elastica unterbleibt? Eine Antwort kann vorläufig nur aus teleologischen Erwägungen kommen: daß Innendruck der Herzhöhlen sowie Funktion und Gewebselastizität der Herzklappe eine eigene elastische Funktion dieser Gefäßwände überflüssig machen. Diese Deutung legt Vergleiche mit der funktionellen Anpassung in anderen kollagenen oder elastischen oder muskularen Geweben nahe, die wir uns aber hier versagen müssen.

Über die Lokalisation dieser neugebildeten Gefäße ist zu sagen, daß sie ausschließlich in der elastisch-fibrosen Schicht (Subendokardialschicht) sowohl im Bereich der Klappenplatte wie am Schließungsrand angetroffen werden. Sie sind hier eingelagert in die lockeren elastischen Fasern dieser Gewebslage. Diese Lagerung ist so charakteristisch, daß man auch bei Auffaserung oder Schwund der elastischen Lamelle oder der elastisch-fibrosen Schicht an der Gefäßlage die ehemalige Klappenschicht rekonstruieren kann. — Es ist eine alte Erfahrung, daß Klappengefäße bevorzugt in der elastisch-fibrosen Schicht der Vorhofseite (Oberfläche) der Segelklappen und der Kammerseite (Außenfläche) der Taschenklappen vorkommen und seltener wie auch erst bei starker Verdickung und groberer Verunstaltung der Klappen auch in der entsprechenden Schicht der anderen Fläche.

Über die Herkunft der Gefäße besteht seit alters her Übereinstimmung, daß

nulus bei rheumatischer Endokarditis s. Abschn. C, II, 6 S. 126

## 6. Desmolytische Prozesse (Kollagen — Elastica — Silberfibrille).

Der Vorgang der Desmolyse ist von ROSSLE (1913) in den Formenkreis der serösen Entzündung gestellt und als besonderes Kriterium einer solchen charakterisiert worden. Er besagt, daß — in des Wortes Bedeutung — lytische Erscheinungen am Mesenchym beobachtet werden. Wir haben diesen Veränderungen

verschiedenen Formen des  
LE abzugrenzen. Bei einer  
uns bei der Kleinheit des

Objekts, leider nur morphologische Befunde zur Verfügung. Sie lassen sich  
 an anderen Gefäß  
 en hierzu auf unsere  
 schn III 4 (Grund  
 hende Befunde und  
 Vergleiche beigebracht zu haben zum Vergleich des desmolytischer Prozesse am  
 kollagenen und elastischen Bindegewebe der Herzklappe. Beim kollagenen Binde-  
 gewebe erkennen wir dabei eine Verbreiterung der Faserzelle eine Lösung der  
 Faserverbindungen Schwund der Farbbast und schließlich der Kerne und



Abb 23 Mitralis 2 J 5 (Kehlkopfdilatation) Warzenarterienentzündung am Übergang von Klappen-  
 platte zu Sehnenband mit Auflockerung (rechts) und Unterbrechung der elastischen Fasern (links)  
 (Elastin-  
 Färbung)

Fasern selbst. An Stelle der kollagenen Geflechte treten bei Spezialfärbungen  
 Silberfibrillen in Erscheinung (Abb 4 u 12). Dennoch handelt es sich bei diesem  
 Vorgang nicht um eine vollständige Auflösung der Fasern, sondern nur um einen  
 Teilvorgang auf die Faserstruktur. Wir haben darum  
 Abschnitten der Herzklappe kleinteilig untersucht. So

leimungsvorgang einleiten und unterhalten. Dabei scheint uns die Frage nicht  
 geklärt, ob wir solche Entleerung nur als Degeneration ansprechen oder auch der

serösen Entzündung so fehlen bei dieser alle nennenswerten Proliferationen außer bei der rheumatischen Form. Nur vereinzelt und umschrieben finden wir bei warzenartigen Verdickungen Zellvermehrungen des Endothels wie oben beschrieben. Ob bei der serösen Entzündung eine Faser vermehrung vor kommt, ist nicht sicher zu erweisen wie wir ebenfalls schon früher anführten. Hiernach fallen — außer beim Initialstadium der rheumatischen Endokarditis — Proliferationen im Erscheinungsbild der serösen Entzündung praktisch aus — Die fibrinöse Entzündung tritt mit und ohne Proliferationen auf. Sie fehlen stets bei ihrem Beginn und fehlen ferner weitgehend bei nicht rheumatischer Endo-



Abb. 11. Tricuspidalis 12 J. 9 (P. verrucosa rheumatica). Übersichtsaufnahme mit teils warzenartiger seröser (rechts) fläch enhafter seröser (Mitte rechts) und fibrinöser Entzündung an der Klappenoberfläche (links) bei starker Verdickung von Schließrand und Klappenrand mit Klappenvascularisation. Auch an der Unterfläche Ödem und seröse Entzündung im Subendothel (30×).

auftreten im vorangegangenen serösen Insudat vorhanden waren oder in das fibrinöse Insudat einwandern (Abb. 26 u. 27). Sie sind es auch die Fibrillen neubildung an gleicher Stelle bewirken. Die rheumatische Endokarditis stellt damit die reinste Form dar einer zunächst histiocytären und später fibrillären Proliferation nach vorangegangener seröser und fibrinöser Insudation. Diese ortsständige proliferative Gewebsreaktion ist anscheinend schon in den ersten Anfängen ein gutes Unterscheidungsmerkmal zur Endokarditis serosa und Endocarditis simplex. Damit ist gekennzeichnet, daß der rheumatischen Herzklappen

haben — Die wechselnde Fülle der Gewebsreaktionen bei der makroskopisch mit Geschwurs und Polypenbildung einhergehenden Entzündung ist mannigfaltig und setzt sich zusammen aus seröser, fibrinöser und proliferativer Reaktion.

tiver Entzündung gehören dann konnten wir bei den verschiedenen Formen der Herzklappenentzündung folgende Abstufung aufstellen:



serösen Entzündung so fehlen bei dieser alle nennenswerten Proliferationen außer bei der rheumatischen Form. Nur vereinzelt und umschrieben wir bei warzenartigen Verdickungen Zellvermehrungen des Endothels oben beschrieben. Ob bei der serösen Entzündung eine Faservermehrung kommt ist nicht sicher zu erweisen wie wir ebenfalls schon früher an Hiernach fallen — außer beim Initialstadium der rheumatischen Endokarditis. Proliferationen im Erscheinungsbild der serösen Entzündung praktisch. Die fibrinöse Entzündung tritt mit und ohne Proliferationen auf. Sie fehlt bei ihrem Beginn und fehlen ferner weitgehend bei nicht rheumatischer



Abb 26 Tricuspidalis \* 1 6 (E verrucosa rheum.) a) Übersichtsaufnahme mit teils warzenförmiger seröser (rechts) fächerhafter seröser (Mitte rechts) und fibrinöser Entzündung an der Klappenoberfläche (links) b) starke Verdickung c) Schließungsring und Klappenrand d) Klappen aneurysmalen. Auch an d) unterförmige Ödeme und seröse Entzündung im Subendothel (30 x)

auftreten im vorangegangenen serösen Insudat vorhanden waren oder in das fibrinöse Insudat einwandern (Abb 26 u 27). Sie sind es auch die Fibrillen neubildung an gleicher Stelle bewirken. Die rheumatische Endokarditis stellt damit die reinste Form dar einer zunächst histiocytären und später fibrillären Proliferation nach vorangegangener seröser und fibrinöser Insudation. Diese ortsständige proliferative Gewebsreaktion ist anscheinend schon in den ersten Anfängen ein gutes Unterscheidungsmerkmal zur Endokarditis serosa und Endocarditis simplex. Damit ist gekennzeichnet, daß der rheumatischen Herzklappen-erkrankung nicht ein spezifischer Gewebeschaden sondern eine besondere Gewebsreaktion eigentümlich ist. Wir müssen ferner hervorheben, daß wir in keinem unserer Fälle von rheumatischer Endokarditis ein von KLINGE (1933) u. a. auch in

haben  
Geschw  
und se

tiver Entzündung gehören dann konnten wir bei den verschiedenen Formen der Herzklappenentzündung folgende Abstufung aufstellen

gegenüber den entzündlichen Noxen unterbleibt ihre Neubildung infolge abgeanderten Druck und Zugbelastung nach Einbau von kollagenen Fasern Grundsubstanz und Hyalin (Abb 30). Soweit spezielle Bindegewebsfärbungen (Azan MALLORY und BIELSCHOWSKI Färbung) ein Urteil erlauben ist die Hyalinnose



Abb 30 Aortenklappe 3+J (5c) (Drüsenkrebs). (ber. chtsaufnahme von Klappen und schließungsrande ver auf das fünf b. Achtfache verdickten Klappen m. macht ver kollagener Hyperplasie bei fast voll gen. Schwund der elastischen Fasern. Warzenförmig b. trübese. Entzündung links oben am Klappenrand (30 x).

und serösen Durchtränkung der Herzklappe die Vorbedingungen zur Bildung von Adsorptionshyalin wie für Präcipitathyalin erkennen. Denn solche Präcipita

PATZNER und SCHAUBERT (1951) gebracht. Ul spektroskopisch, röntgenographisch, polarisationsmikroskopisch sowie mikrochemisch scheint danach festzustehen, daß das Hyalin eine kollagene Grundstruktur besitzt, die eine

enthalt  
der Z  
demonstriert werden wobei die Bausteine der Zwischenstruktur (Tyrosin) in

E  
zukommt. Zwar hatten wir in vielen Fällen den Eindruck, daß bei



betrifft diese Sklerose alle Klappenschichten (nach seröser Entzündung) oder nur das Subendothel (nach fibrinöser Entzündung) Dabei sind kollagene Hyperplasie



Abb. 28 u. 29. 10. Mann 73. Myokard.



Abb 29 Teilausschnitt der beiden Warzen von Abb 23 zur Verdeutlichung sowohl der Histiozytenwucherung wie der kollagenen Proliferation

und Hyalinese wesentlich hochgradiger und häufiger vertreten als Hyperplasie der elastischen Fasern (Abb 28 u 29) Da letztere empfindlicher erscheinen

unterhalb der Mitralis an Papillarmuskeln und Trabekeln häufig zur Beobachtung kommen. Während KRASSO in 2 Arbeiten (1925 1929 Literatur) KAEWEL (1925) und SAPHIR (1930) eine mechanische Genese vertreten nimmt BOGER (1928) eine entzündliche Ursache und eine Kontaktendocarditis an. Die alte Streitfrage scheint sich nun zugunsten der alten ZAHN'schen Theorie zu entscheiden. KRASSO den SAPHIR bestätigt unterscheidet nach der Herzspitze offene systo-  
 Wir selbst haben  
 Infiltrate auf das  
 s Klappenrandes)  
 ohne Sklerose beobachtet, daß an dem häufigen Auftreten solcher entzündlicher

formigen verzweigten  
 als Endokardriffelung  
 beschrieben. Wir haben  
 Klappen mit unregelmä-  
 ßiger Entzündung  
 MACCALLUM (1911)  
 endokarditis de  
 kardriffelung

auf Grund unserer heutigen  
 Ansichten zu deren Nachweis an einer

mechanischen Entstehung fest

## 6 LAMBLSche Exerescenzen (II)

Im neueren Schrifttum liegen nur 5 Arbeiten über die LE vor von KRISCHNER (1927) GRANT, WOOD und JONES (1928) GÜNZEL (1933) TERADA (1934) und MAGAREY (1940).

RIBBERT (1924) nimmt an, daß die LF entweder als das Resultat der Organisation eines Thrombus oder einer Aufquellung und Wucherung der subendothelialen Schicht anzusehen sind. (S. 205) KRISCHNER (1927) beschreibt unter gleichzeitiger Annahme mechanischer Wirkungen. Homogene Massen dringen ins Klappengewebe ein und bringen es in seinen obersten Schichten zur Auflösung. (S. 450) GÜNZEL (1933) wiederum lehnt die von KRISCHNER vertretenen entzündlichen Faktoren ab und entscheidet sich lediglich für die mechanische Genese im Sinne  
 und elastischer Faser  
 auf völlig gesunder  
 Organisation von Fibrin an der Klappenoberfläche.

Wir haben oft als Zufallsbefund bei der Untersuchung zahlloser Herzklappenentzündungen LE gefunden und zusätzlich 60 Fälle durch HUTT untersucht lassen. Aus seinen und den eigenen Beobachtungen (87 Fälle) können wir zunächst die Angaben von GRANT, WOOD und JONES (70%) GÜNZEL und

Herzen den gemeinsamen Abgang zweier benachbarter Aortenklappenränder aus einer Scheidewand aus der Aorta beobachtet, ohne entscheiden zu können, ob hier eine anatomische Diagnose bei

t Hier müssen normal  
n Zur Differentialdiagnose zwischen angeborenen

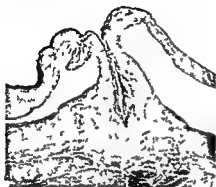
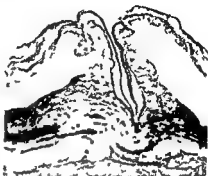


Abb 31 Aortenkappen 40 J. 2 (Lungentuberkulose)  
Übersichtsaufnahme von zwei verwachsenen Aortencommisuren mit seröser Entzündung im Endothel (11x)



zwei statt drei Klappenwände zweier Aortenklappenwurzeln vorfinden wir wiedergeben (s. Abb 33) — Den neuesten Untersuchungsergebnissen von SOKOLOFF, ELSTER und RICHTELAND (1950) über die Sklerose der



Abb 33 a—d schematische Darstellung der Aortenklappen nach SOKOLOFF, ELSTER und RICHTELAND (1950) a) normale Aortenklappe b) graue Linie (schwarz) zwischen zwei kongenital verwachsenen Aortenklappen c—d) Rest der Scheidewand zwischen zwei sekundär verwachsenen Aortenklappen nach Entzündung (schwarz)

Sehnenscheiden können wir nicht beipflichten. Sie sprechen sich gegen ein Übergreifen entzündlicher Prozesse auf Sehnenscheiden aus, nehmen aber ein solches

So  
red  
ne  
nd

## 5. Endokardsklerosen

Wir sehen hier ab von den diffusen Sklerosen, wie sie bei Säuglingen als angeborene Fehlbildung oder als Narbenstadium alter Herzwandinfarkte oder Herzwandaneurysmen vorkommen. Wir führen hier nur die umschriebenen Sklerosen des Wandendokards an wie sie bei chronischer Endokarditis mit Klappeninsuffizienz unterhalb der Aortenklappen an der Kammerzwischenwand und

Die *Eigenstruktur der LE* bietet sehr wechselvolle mikroskopische Bilder die von den angeführten Voruntersuchern schon ausführlich wiedergegeben wurden. Man kann folgende 3 Arten von LE unterscheiden

1 feine fuhforme LE aus Gewebsbestandteilen der oberflächlichen Klappenschicht Endothel und Subendothel Ursprung aus letzterem (Abb 36 u 37)

2 dickere spindelige LE aus Gewebsbestandteilen der tieferen Klappenschichten mit Ursprung aus den letzteren Endothel und hyaliner Grundstock

a) mit Anteilen der elastischen Lamelle (Abb 38)

b) mit Anteilen der elastisch fibrosen Schicht



Zur ersten Erscheinungsform ist schon alles gesagt. Bei der zweiten Art unterscheidet das Verhalten der elastischen Fasern die wiederum in offensichtlicher Abhängigkeit stehen von den oben beschriebenen Veränderungen des elastischen Gewebes an der Abgangsstelle der betreffenden LE. Bei der Untergruppe a) sehen wir nur an der einen Seitenfläche der LE unter dem intakten Endothel geschlossen oder mit Unterbrechungen die elastische Lamelle der Klappenoberfläche verlaufen. Diese elastische Lamelle innerhalb der LE steht in kontinuierlicher Verbindung mit der elastischen Lamelle an der Basis der LE und derjenigen der Klappenoberfläche dieser Seitenfläche. An der anderen Seitenfläche

unserer Deutung ist anzuführen, daß die gewöhnlichen über die Oberfläche herausragenden LE vielfach ihren Ursprung nicht von der jetzigen Oberflächen-

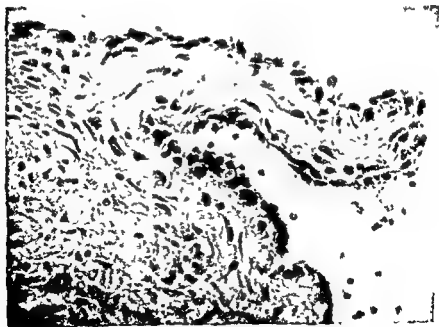


Abb 37 Mitralis 12 J. ♀ (verruccos rheumatica) Abgerissenes Subendothel ohne elastische Fasern mit starker Histocyten- und Endothelproliferation an der Oberfläche des schließungsrandes (300 ×)

ehmen  
schluß

entfällt mit dem Entweder-Oder durch 1  
 sich Belege für beide Wirksamkeiten erbr  
 am Rande bemerkt sei — für Lagevera  
 Arantu, wie HUTT (1952) feststellt

## B. Grundlagen der Bakteriologie der Endokarditis.

### I. Erregernachweis in vivo.

#### 1. Aktuelle Bedeutung.

Für eine kritische Bewertung zahlreicher, mit der Bakteriologie der Endokard  
 erkrankungen zusammenhängender Fragen ist heute mehr denn je eine Analyse  
 der Möglichkeiten und Grenzen des Keimnachweises notwendig. Die positive  
 Blutkultur, die von den Klassikern der Klinik — bis zu einem gewissen Grade  
 ist nur LIBMAN (1912) hiervon ausgenommen — als eines der wichtigsten ja

sich die Frage, ob diesen Formen überhaupt eine durch Mikroorganismen direkt  
 unterhaltene oder ausgelöste Entzündung zugrunde liegt oder ob es sich hier um  
 Klappenlasionen handelt, welche von vorneherein ohne Beteiligung von Bakterien  
 progressiv und subakut verlaufen. Zum andern haben ausgedehnte Unter  
 suchungen, die hauptsächlich gegen Ende der 20er Jahre teilweise an anderen  
 Fragestellungen einsetzten, klargelegt, daß auch beim Gesunden eine Bakteri  
 amie passagerer Art ohne klinisch faßbare Folgen vorkommen kann und in einem  
 gewissen Prozentsatz auch stets aufgefunden wird (s. Abschnitt C, VI 2). Aus

Die Aufgabe des Keimnachweises beim Kranken berührt 3 Fragenkomplexe

- 1 Das bakterienphysiologische Problem der optimalen Keimzucht
- 2 Das immunbiologische Problem der Wachstumsbehinderung durch humo  
 rale und cellulare Blutelemente
- 3 Das Schicksal der in die Blutbahn gelangten Keime, soweit dieses für Zeit  
 punkt und Ort der Materialentnahme Bedeutung hat

#### 2. Keimphysiologische Voraussetzungen.

Bei der Erörterung der bakterienphysiologischen Grundlagen der Keim  
 zucht können wir uns im wesentlichen auf die Frage der Kultivierung der  
 Streptokokken der Viridansgruppe beschränken. Diese Keime repräsentieren,

Methylenblau gezeigt (KLEIN 1919). Auch auf diese Weise kann die Latenzzeit unabhängig von unserem Schema *zusätzlich* verkürzt werden. Schließlich ist bei größeren Einsaaten an das Eingesetztwerden von besonders geeigneten Spontanmutanten (FILDES und WHITAKER 1948) zu denken.

Trotz dieser komplizierenden Faktoren ist die Dauer der meßbaren Latenzzeit bei *vergleichenden* Prüfungen verschiedener Nährboden ein guter Anhaltspunkt für deren Eignung. Je kürzer die meßbare Latenzzeit eines Nährbodens im Vergleich zu anderen Chargen mit gleich großer Einsaat desselben Stamm gegenüber ist, desto kleiner werden die eben noch angehenden Inoculationsdosen sein und um so günstigere Bedingungen bietet der Nährboden. Voraussetzung ist auch hier, daß der Teststamm die Ansprüche und züchterischen Schwierigkeiten einer großen Zahl von in der Praxis in Frage kommenden Stämmen in besonders krasser Form repräsentiert.

verarbeitete Blut genügend Katalase enthält, um Hämulation zu verhindern.

Eine wichtigere Folgerung aus dem Fehlen der eisenhaltigen Respirationssysteme ist aber der exzessive Zuckerhunger der Streptokokken. Bei der zu erwartenden geringen Energieausbeute der reinen Glykolyse wird der Zuckerumsatz gewaltig sein, wie sich durch Messungen der aeroben Glykolyse und Bezug auf den in der Zeit assimilierten Stickstoff zeigen läßt (DUBOS 1948). Viele Streptokokken wachsen nun zwar auch auf zuckerfreien Nährboden, zahlreiche Stämme gehen jedoch, wie wir zeigen konnten, bei kleiner Einsaat nicht an. Wenn man einige Tage altes 50% mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes zuckerfreies Serum als Nährboden nimmt, läßt sich dies besonders eindeutig demonstrieren. Inoculationsdosen, die auf diesem Nährboden nicht mehr angehen, kommen zur Vermehrung, sobald man 1% Dextrose zusetzt. Danach scheint Dextrose latenzzeitverkürzend zu wirken. In gleichem Sinne sind die alten Versuche von PENFOLD und NORRIS (1912) zu verstehen, nach denen bei suboptimalen Peptonkonzentrationen Dextrose die Generationengeschwindigkeit erhöht. Bei Überschuß an Pepton fanden die Autoren die Erhöhung geringer. Die diesen Befunden widersprechenden praktischen Angaben von HARTOCH, MURATOWA und SCHWISCHTSCHESKAJA (1927) für die Viridansstreptokokken sind ebenso wie die Angaben von SCHMID (1931) wohl mehr vom Gesichtspunkt der kurzen Lebensdauer der Kulturen infolge Säurebildung zu verstehen. Die Wichtigkeit dieser Verhältnisse läßt sich erst dann abschätzen, wenn man bedenkt,

ISITHI 1934, NIESNER und VOLENCOVA

JAELITZER 1935, DE GARA und SOGLIANI

das entnommene Blut unter Zusatz von Laquid (polyanetholsulfonsäurem Natrium) in toto zu bebrüten. Der durchschnittliche Zuckergehalt des Blutes von 100 mg % ist wie wir mit der HAGE 24 Std. durch die

Viridansstrepto  
suchsanordnung

(50% Serum) feststellen, daß Einsaatmengen, welche in dem verdünnten Serum nicht mehr angingen, nach Zufügung von 1% Pepton zur Entwicklung kamen. Diese Erfahrungen sind ja nichts Neues. Der Acceleratorgehalt des Peptons ist von HIRSCH (1942) betont worden. Es handelt sich wahrscheinlich um labile, vielleicht

stoßt  
RUDOLPH  
nährboden  
empfohlen

BURBANK 1929) Die mit hohen Peptonkonzentrationen erzielten guten Ergebnisse sind neben dem Acceleratorgehalt auch auf die Komplementbindung durch Pepton zurückzuführen, durch welche die Blutbactericidie herabgesetzt wird (MACKIE und FINKELSTEIN 1929). Die handelsüblichen Peptone weisen übrigens nicht unerhebliche Differenzen auf. So konnten wir ebenso wie HIRSCH (1942) und DOLE (1946) wesentliche Unterschiede, was Latenzzeit, Proliferationsgeschwindigkeit und Ernte betrifft, feststellen. Am geeignetsten erwies sich das Proteosepepton Nr. 8 der Difco Laboratories. Ein Zusatz von Tryptose ist zu empfehlen, wie ja überhaupt verschiedentlich auf die Vorteile des tryptischen vor dem peptischen Pepton hingewiesen worden ist (LEIFSON 1943, MACKIE und MACCARTNEY 1945, MESSERSCHMIDT und POHLIG 1950). Eine Einschränkung erfährt die Anwendung des Peptons durch die Befunde von DUBOS (1929, 1930) sowie O'MEARA und MACSWEEEN (1936). Nach diesen Autoren enthalten die häufigsten Peptonarten autooxydable in oxydiertem Zustand giftige Körper (nach O'MEARA und MACSWEEEN Kupfersalze), die kleine Inocula zum Absterben bringen. Sie können durch Kochen beseitigt werden. Nach unseren Erfahrungen wirkt als bestes „Entgiftungsmittel“ das seinerzeit schon DUBOS (1929) zur Verfügung stehende, von BREWER (1940) in die Praxis eingeführte Thioglykolat, indem es offenbar als kraftiges Reduzens die Peptongifte inaktiviert. Mit dieser Tatsache finden unsere eigenen guten Erfahrungen mit dem Thioglykolatnährboden bei der Blutkultur eine plausible Erklärung (s. S. 78). So kann unter Umständen bei kleinen Einsaaten eine Mikroaerophilie vorgetauscht werden, die lediglich eine Empfindlichkeit gegen Peptongifte darstellt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber Sauerstoff und Kohlendioxid sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Die Tabelle ist in 4 Spalten unterteilt: 1. Name des Bakterienstammes, 2. Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff, 3. Empfindlichkeit gegenüber Kohlendioxid, 4. Bemerkungen.

und aerober Bebrütung eine wesentlich geringere Ausbeute in den anaeroben Kulturen hatten, während sie niemals Stämme antrafen, die nur anaerob wuchsen (Material Bakterienname nach Zahnextraktion). In Deutschland ist auf die O<sub>2</sub>-Empfindlichkeit mancher Stämme in jüngster Zeit nur kurz hingewiesen worden (ROEMER 1948, 1949, OSTERTAG 1949). Die Sauerstoffempfindlichkeit verliert sich nach diesen Autoren meistens nach einigen Passagen (s. auch PESCH und RÜLAND 1935, sowie PRÉVOT 1925). Wir können diese Erfahrungen bestätigen (KLEIN und



ENGELHARDT 1951) Bei den aerob nur kümmerlich oder gar nicht, anaerob dagegen besser gedeihenden Stämmen ist eine Entscheidung, ob es sich um eine

erscheint uns indessen noch, daß im leicht alkalischen Bereich des  $p_H$  die Sauerstoffsensibilität, besonders stark in Erscheinung tritt, wie wir 1949 an Entero-

auch vorher unter anderem von PIORKOWSKY (1922) und SALUS (1920) empfohlen

verursacht

besseres Wachstum von Streptokokken als bei  $p_H = 7,8$

Von großer Bedeutung bei der Viridanzzucht ist schließlich das ausgesprochene Kohlensäurebedürfnis. Dies ist für hämolytische Streptokokken von

1950) Es sei hier noch erwähnt, daß wir bei Absorption der Kohlensäure eine Verkürzung der oft sehr langen Latenzzeit nicht nur durch Zugabe von  $NaHCO_3$  sondern auch durch Methylengblauzusätze erzielen konnten. Dieses ist vielleicht für die Erklärung des Wirkungsmechanismus der Kohlensäure als eines unspezifischen Wachstoffs von Bedeutung. Es besteht jedenfalls kein Zweifel daran, daß Kohlensäure die Latenzphase wesentlich verkürzt (WALKER 1932, GLADSTONE, FILDES und RICHARDSON 1935)

Was nun die Berücksichtigung der Wachstoffsphysiologie betrifft, so ist es

WELL und FINLAND 1941, DALO 1942, HANSEN, JENSEN und NIELSEN 1943, HANSEN

SUREAU und BOY

PAB vor der Blut

bis zu 11 mg %. E

da Erfahrungen über die Toleranz an einer großen Anzahl von Stämmen fehlen. Außerdem ist der Zusatz von den ersten Autoren weniger im Sinne einer allgemeinen Wachstumsförderung als vielmehr zur Entgiftung sulfonamidgeschädigter Keime verstanden worden. Einleutige Untersuchungen über die Verkürzung der Latenzphase bei den in Frage kommenden Keimen fehlen zudem unseres Wissens, so daß die Zugabe von para-Aminobenzoesäure zu natürlichen Nährboden problematisch erscheint. Wir mochten nicht verhehlen, daß wir selbst unter Wirkung von para-Aminobenzoesäure Befunde erhoben haben (KLEIN, ENGELHARD und ALTENBACH 1949), die wir als Erholungserscheinungen auffassen (KLEIN und ENGELHARDT 1951). Nach diesen Befunden scheint para-Aminobenzoesäure tatsächlich durch andere Faktoren als Sulfonamide geschädigte fragile Keime günstig zu beeinflussen und ihre Zuchtbarkeit zu erhöhen (s. auch BRAUSS 1948). Dies sind jedoch Beobachtungen, die eine routinemäßige Verwendung der para-Aminobenzoesäure in der Praxis — soweit es sich nicht um

soll. So ist vieles aus dem eben Dargelegten mehr als Programm bzw. Anregung wie als endgültige Darstellung aufzufassen.

### 3 Die Blutbacterieidie

Es ist nach unseren Darlegungen einleuchtend, daß dieser Versuch zunächst nur das Verhalten des *Viridansstreptococcus* gegenüber einer Summe offenbar ungünstiger Milieubedingungen erweist. Eine exakte experimentell eindeutig realisierbare Herausschälgung des besonderen bactericiden Faktors d. h. seine ausschließliche Wirkung bei bestimmten Defekten des Nährbodens ist weiter oben ausgeführt wurde, ist bei Nährboden die theoretische Latenzzeit kleiner Inocula unter Umständen größer als die Zeitspanne bis zum spontanen

**Absterben des Inoculums** Wir können aber strenggenommen im Einzelfall nicht entscheiden, ob der die Einsaat reduzierende Absterbevorgang mit normaler Geschwindigkeit oder beschleunigt erfolgt. Dies liegt was ausgeführt an den Meßmethoden, aber auch daran, daß wir keine scharfe Grenze zwischen dem natürlichen Absterbevorgang einer lediglich an der Vermehrung behinderten Einsaat einerseits und dem beschleunigten Absterben bei Einwirkung von

an sich vermehrungsfähig überstehen wurde durch einen zusätzlichen Mechanismus so schnell reduziert wird, daß am Ende der Latenzzeit erst recht keine vermehrungsfähigen Keime vorhanden sind. Mit Recht weisen TULLER, COLLEBROOK und MAXTED (1939) darauf hin, daß ungünstige ernährungsphysiologische Verhältnisse eine Bactericidie vortauschen können, wobei besonders die Rolle der Kohlensäure als Fehlerquelle hervorgehoben wird.

Trotz dieser Kritik besteht kein Zweifel darüber, daß gegenüber bestimmten Keimen Blut einen über seine vernichtenden Faktor besitzt. Bei Blutkulturen hauptsächlich

bactericidie. Die Einzelkomponenten der Bluthactericidie sind quantitativ schwierig zu beurteilen. Einmal enthält schon das Serum antibakterielle Stoffe, deren Wirkung von WULF (1934) und TILLET (1937) gezeigt worden ist. GORDON und HOYLE (1936) sowie GORDON und JOHNSTONE (1940) konnten einen Teil der bactericiden Wirkung des Serums durch vorherige Absorption mit homologen Stämmen beseitigen. Allerdings ist die Beurteilung dieser Befunde wieder dadurch erschwert, daß die zur Absorption benutzten Bakterien eventuell Acceleratoren abgeben, die nun die bactericide Wirkung kompensieren können. Die

hier komplementbindende Antikörper eine Rolle (GORDON und WORMALD 1938, GORDON und HOYLE 1936). Dieser Schluß wird auch dadurch nahegelegt, daß das antikomplementäre Liquoid die Dosis minima inoculatoria in 50% verdünntem Serum herabsetzt, also Einsaaten zur Entwicklung bringt, die in liquoidfreiem Serum nicht mehr angehen (eigene Beobachtung). Nach V. HÄRTEL und MILES (1938) wirkt allerdings das Liquoid außerdem noch auf die Gesamtheit der im Serum vorhandenen, als  $\beta$  Lyso bezeichneten bactericiden Körper. Freilich wirkt ein Zuckerzusatz in gleichem Sinne (eigene Beobachtung). Auch hier ist also die Grenze zwischen Acceleratorwirkung und Bactericidie unterdrückung nicht leicht zu ziehen. Eine Kompensation der Serum bactericidie durch den Accelerator Glucose ist also offenbar ebenfalls möglich. Diese Schwierigkeiten haben vermutlich H. SCHMIDT (1940) dazu gebracht, vorerst die bactericide Wirkung des Serums Streptokokken gegenüber zurückhaltend zu beurteilen.

denselben Effekt. Dagegen gingen die Keime in Hundeserum + Hunderythrocyten an. Die bactericide Wirkung des reinen Normal- und Immunsersums sowie

des Serums von Endocarditis lenta Patienten wird negiert. Allerdings arbeiteten die Autoren mit sehr großen Einsaaten.

Die Grenze zwischen den natürlichen und den spezifischen erworbenen Bactericidiefaktoren ist nicht leicht zu ziehen. Bei einem Teil der Erwachsenen müssen wir zusätzlich mit spezifischen erworbenen Bactericidiefaktoren rechnen.

Für unsere Fragestellung ist zusammenfassend festzuhalten, daß bei der Phagocytose —  
sibilisierte Keime  
cytoscfähig sind.

toren notwendig ist. Die reine ohne Mitwirkung der Leukocyten erfolgende Serumbactericidie ist schwieriger zu formulieren und nicht allzu hoch zu veranschlagen. Die Blutbactericidie kann im Verlaufe einer Auseinandersetzung mit

wie fieberhaften Erkrankungen (WULF 1934, TILLET 1937) und unspezifischer Peizkorpertherapie (PFANNENSTIEL 1943) erhöht.

Die Ausschaltung der Blutbactericidie kann nun an verschiedenen Angriffspunkten ansetzen. Prinzipiell sind 4 Wege gangbar:

MAXTED (1930) Vorbedingung für die Keimvernichtung ist unterbündet. Dies ist das Prinzip der von SCHOTTMÜLLER seinerzeit (1903) angegebenen Gußplatte. Nun ist es aber eine alte Erfahrungstatsache, daß das Plattengußverfahren oft versagt, wenn in flüssigen Medien noch Wachstum erfolgt. Die Dosis inoculatoria minima ist bei der Gußplatte erheblich größer als bei flüssigen Medien. Einmal ist nämlich anzunehmen, daß die unvermeidbare Hitzeeinwirkung die Zahl der vermehrungsfähigen Keime reduziert. Außerdem ist zu bedenken, daß durch die räumliche Trennung einzelner Bakterien oder kleinerer Bakterienaggregate die

negativen Fälle (Wachstum nur in flüssigen Medien) notiert wird, daß die Keimzahl unter der Nachweisbarkeitsgrenze in festen Nährboden liege

2 Durch eine entsprechende Verdünnung mit Bouillon kann man die bactericide Wirkung des Blutes weitgehend ausschalten. Durch die Verdünnung werden die bei der Phagocytose mitwirkenden Serumkörper inaktiviert und auch der intime Kontakt der Leukocyten mit den Bakterien durch Volumvergrößerung vermindert. Dies Prinzip liegt fast allen Methoden mit flüssigen Nährboden zugrunde. Besonders in Amerika ist es die Methode der Wahl und allgemein bekannt. Die exakten experimentellen Belege hierzu stammen von KRACKE und TEASLEY (1930), nach deren Befunden eine Verdünnung des Blutes von 1:20 das Optimum darstellt. Das Blut wird dabei durch Citrat am Gerinnen verhindert. Die Verdünnung des Blutes beträgt durchschnittlich 1:10—1:20 (MURRAY und KALZ 1948). SWIFT (1931) empfiehlt eine progressive Verdünnung des Blutes im Reiherversuch. Er beimpft mit je 1—5 cm<sup>3</sup> Blut 10, 50 und 250 cm<sup>3</sup> Bouillon. Dies hat den Vorteil, daß die gerade eben notwendige Verdünnung erfaßt wird, denn eine übermäßige Verdünnung ist ja als eine Verminderung des Inoculums zu betrachten. Das gleiche progressive Verdünnungsverfahren (1:100, 1:300, 1:500) ist 1932 von REITH und SQUIER empfohlen worden. Dieses Prinzip des „to dilute out the bactericidal power“ hat gute Erfolge erzielt, ist aber recht kostspielig. Eine Blutkulturmethode, die mit großen Kosten verbunden ist, wird in Deutschland zwangsläufig die so wichtigen Wiederholungen einschränken müssen. Außerdem ist es dann notwendig, daß sich das Laboratorium in unmittelbarer Nähe des Krankenbettes befindet, da das verwendete Citrat wohl die Blutgerinnung, aber nur unvollkommen die Bactericide unterdrückt. Das Blut muß infolgedessen raschestens verarbeitet werden. Einen anderen Weg sind KRACKE und TEASLEY (1930) gegangen. Sie fügen der Bouillon komplementbindende Körper wie Hirnbrei und Herzmuskelextrakt zu und schalten durch die so erfolgende Komplementinaktivierung die Blutbactericide aus (s. auch FEDER und ANDERSON 1937). Auf einem ähnlichen Mechanismus basiert auch die Trypsinbouillon von OWEN und Mitarbeiter (1916) sowie von HOARE (1939).

3 Der dritte Weg ist die Zerstörung der cellularen Blutelemente z. B. durch Saponin (ELLIOTT 1938, SOALITZER 1935, PENFOLD 1940, DISMITH 1950). Es wird meist in Kombination mit einer gewissen Verdünnung des Materials (Auffangen des Blutes in 1% Saponinbouillon) empfohlen. Die Erfolge werden als befriedigend bezeichnet. PENFOLD (1940) empfiehlt das Saponin in Form fester Nährboden (Saponinplatten). Diese sollen bessere Ergebnisse anweisen als die Liquidmethode, während SOALITZER (1935) bei einer nicht eindeutigen Überlegenheit der Saponinbouillon diese wie die Liquidblutbebrütung bewertet. Auch ELLIOTT (1938) hält die Saponinbouillon für nicht erwiesenermaßen überlegen.

4 Auf Grund der Arbeiten von DEMOLE und REINERT (1930) haben MASSA und BATTISTINI (1934) das polyanetholsulfonsäure Natrium als Mittel zur Minderung der Blutbactericide angegeben. Dabei ist der Wirkungsmechanismus bezüglich der Abschwächung der Blutbactericide nicht eindeutig geklärt. Es steht fest, daß das Liquoid stark antikomplementär wirkt (BATTISTINI 1932, HAEBLER und MILES 1938, REOAMFY 1938). Vielleicht greift aber Liquoid bei der Bactericidehemmung auch an den Leukocyten an (AUXILIA 1934).

Während MASSA und BATTISTINI (1934) u. a. (s. S. 68) die einfache Bebrütung des Liquoidblutgemisches (0,17% Liquoid) empfehlen (die Bedenken gegen dies Verfahren haben wir bereits geäußert), propagieren andere Untersucher die weitere Aufarbeitung des Liquoidblutes in flüssigen und festen Nährboden (DE ANTONI und CARTOLARI 1933, REOAMFY 1938). Dies ist mit Rücksicht auf die breite Ver-

wendung als die Methode der Wahl zu bezeichnen. Über die wirksame Abschwächung der Blutbactericidie durch Liquoid besteht nämlich kein Zweifel. Wir mochten aber in Übereinstimmung mit den eben erwähnten Autoren das Liquoid nur als Transportschutz des Blutes auffassen. Die Methode der direkten Bebrütung des Liquoidblutes ist trotz ihrer verführerischen Einfachheit nicht zu empfehlen, trotzdem ist sie in Deutschland weit verbreitet.

#### 4 Die Verfahren der Praxis

Wenn wir nun die in der Praxis geübten Verfahren kurz diskutieren, so möge gleich eingangs gesagt werden, daß die angegebenen und empfohlenen Verfahren seit SCHOTTMÜLLERS (1923) Arbeiten so zahlreich sind, daß es unmöglich ist, sich durch ausgedehnte eigene Erfahrungen ein Bild von allen zu machen. Bei Durchsicht der Literatur hat man den Eindruck, daß die Bewertung recht subjektiv erfolgt und die oftmals stark betonten Unterschiede, was die Leistung der einzelnen Verfahren betrifft, nicht immer signifikant erscheinen. Die Bewertung der Leistungsfähigkeit eines Blutkulturverfahrens geschieht meistens an einem mehr oder weniger großen Krankengut. Die meisten Aufschlüsselungen der deutschen Literatur beziehen sich nun auf die Frequenz der positiven Befunde an einem bestimmten Material, welches zudem oftmals recht heterogen ist, da positive Befunde die z. B. Typhusbacillen oder Staphylokokken ergeben, mit berücksichtigt werden.   
 fahrten verarbeitet wird

zu klein, um daraus Schlüsse irgend welcher Art zu ziehen.

Sapori in erfaßt)

So ist die Bevorzugung einer Methode oft nur darauf begründet, daß in einzelnen Fällen andere Methoden versagt haben. Dies kann an Zufällen bei der Abimpfung zur Subkultur liegen.

Die korrekte Bewertung eines Blutkulturverfahrens in der Praxis wird sich nach orientierenden Modellversuchen in vitro mit kleinen, abgestuften Einsaatmengen so gestalten, daß an einem Patientengut gearbeitet wird, das große Ausbeute an positiven Fällen verspricht. Der dafür geeignete Fall sind Patienten innerhalb der ersten 5 min nach der Zahnextraktion (s. S. 204). Wir haben uns in unseren eigenen Versuchen an diesen Fällen orientiert. Das entnommene Blut wird in den verschiedenen zu prüfenden Verfahren aufgearbeitet. Auf diese Weise steht ohne langes Warten bei einer positiven Rate von etwa 40—50% der Ge zur Verfügung. Eine systematische Bewertung im Modellversuch sowie am Erkranken dringend erforderlich.

Eine kritische Beurteilung der folgenden Methoden im einzelnen ergibt sich nach diesen einleitenden Bemerkungen.

Über die Ergebnisse unserer Technik im Vergleich mit der Bebrütungsmethode nach MASSA und BATTISTINI (1934) werden wir an anderer Stelle ausführlich berichten. In Ergebnisse resümiert

1 Es ergibt sich (Ergänzung: glykolytisch und der Traubenzucker (Liquoridblut) gegenüber der alleinigen Bebrütung von Liquoridblut)

2 Die Keime sind außerdem in den Fällen in denen sie auch in Liquoridblut angehen in den beiden Bouillonröhrchen wesentlich früher nachzuweisen (im allgemeinen spätestens nach 5 Tagen) während im bebrüteten Liquoridblut von uns einmal erst nach 16 Tagen Wachstum beobachtet wurde (vgl. LIBMAN 1948 sowie REYNOLD und WALTER 1948)

3 Die Subkultur nach dem KUSTER Verfahren (Blut Zuckerplatte auf eine mit Colibouillon beschickte KUSTER Schale geklebt) ist als die Methode der Wahl zu bezeichnen. Sie liefert in zahlreichen Fällen Wachstum bei Sterilbleiben der üblichen aeroben Subkultur auf Blutplatte. Die aeroben Zuckerblutplatten sind in der Nachweisquote den KUSTER Platten unterlegen den zuckerfreien Blutplatten (aerob) jedoch überlegen. Bei Wachstum in Thioglykolat und Versagen der KUSTER Platte legen wir eine FORTNER Platte an. Dies ist jedoch kaum notwendig. Die Anaerobiose der KUSTER Platte genügt für die meisten mikroaerophilen Stämme. Das Wachstum ist in diesen Fällen auf der KUSTER Platte bedeutend üppiger.

Über die absolute Leistungsfähigkeit der Methode ist natürlich nicht ohne weiteres auszusagen. Immerhin haben wir bei einer Serie von 61 zahnextrahierten Patienten etwa denselben Prozentsatz positiver Kulturen gefunden wie die englischen Autoren nämlich 47%. Unter 200 Blutkulturen von fieberhaften Zuständen hatten wir etwa 4—5% positive Streptokokkenbefunde dies entspricht etwa der Rate an Spontanbakteriämien. Unter diesen sind die Fälle von klinisch sicherer Endocarditis lenta weggelassen. Zweifellos aber kann auch diese Methode in systematischer Entwicklungsarbeit noch wesentlich verbessert werden.

ht daß  
DAW  
—

Nicht selten macht die Weiterzucht der aus Blutkulturen gewonnenen Stämme die größten Schwierigkeiten und oftmals reißen die Stämme aus bisher nicht erklärten Gründen ab. Dies gilt anscheinend besonders für die Fälle bei denen nur in flüssigen Nährboden Wachstum erfolgt. Es ist auch eigenartig daß fast durchweg das Wachstum bei der Erstzucht sehr spät einsetzt und

kummerlich ist und oft erst nach einigen Passagen üppiges Wachstum erzielt wird. Diese Erscheinung haben auch SIAL und WAGNER (1942) beobachtet. Ein Viertel ihrer aus Endokarditis gezüchteten Stämme mußten an Bouillon durch

werden

Schad

2

25

1

mignon haw look 1 0 97 m1 L1 A      8      7 0      1 ^

1

22

nicht zu entscheiden. Einstweilen ist diese Erklärung freilich nur ein aus der Reversibilität dieser Veränderungen gezogener Schluß. WAGNER (1950) interpretiert die von ihm beobachteten „Erholungen“ (Positivwerden einiger Resistenz- und KH Spaltungen nach mehreren Nährbodenpassagen) als vorausgegangene Schädigung und bezeichnet die frisch isolierten Formen als „Minusvarianten“. Eine experimentelle Beeinflussung im Sinne einer solchen Schädigung ist bei Viridansstreptokokken allerdings noch nicht gelungen und wäre im Tierexperiment auch nicht beweiskräftig, da ja Keime im Tier mobilisiert werden können. RABL und SELLEMANN (1951) lehnen den Einfluß des Makroorganismus auf „Defekte“ der biochemischen Leistungen ab und betonen deren Konstanz (s. Abschn. B III. 2).

### 5. Die Reinigung des Blutstromes.

Für den Erregernachweis ist schließlich der Entnahmepunkt und die Entnahmezeit von Bedeutung. Wir wissen heute, daß in die Blutbahn gebrachte Viridansstreptokokken durch einen „Clearancemechanismus“ (WRIGHT 1927) aus dem Blut entfernt werden. Die Zeit, die dazu notwendig ist, ist relativ kurz: 1—2 Stunden nach dem Einbruch ist im allgemeinen kein Keim mehr nachzuweisen. Für die Frage der Blutkultur ist von Bedeutung, daß RES reiche Organe offenbar die Hauptfilter darstellen: z. B. die Leber (BOCK 1936, BEESON, BRANSON und WARREN 1945), die Lymphknoten (SCHOTTMÜLLER 1927) und vielleicht auch die Lunge (WRIGHT 1927, TOUROFF 1942), daneben aber auch andere Capillargebiete, unter anderem das Knochenmark (HARTOCH, MURATOWA und SCHWISCHTSCHESKAYA 1927, BINGOLD 1947, vgl. auch OTTEBERG 1931). Daß sich Keime im stromenden Blute vermehren, ist so gut wie ausgeschlossen (SCHOTTMÜLLER 1925, 1928), wenngleich WRIGHT (1925) dies nur mit Einschränkungen verstanden wissen will, aber auch betont, daß bei der Bakteriämie der Endocarditis lenta ein Gleichgewicht zwischen „clearance“ und Nachschub vom Sepsisherd her besteht. Nach SCHOTTMÜLLER (1927) bedeutete ein Absinken der Gesamtzahl der in der Blutbahn verteilten Bakterien unter 10000—100000, daß die Nachweismöglichkeit dem Zufall unterworfen ist. Findet man in 1 cm<sup>3</sup> Venenblut 1000 Kolonien, so sind theoretisch zu diesem Zeitpunkt etwa 5 Millionen Keime in der Blutbahn. Diese sind bei Fehlen von Nachschub innerhalb 15 min aus der Blutbahn verschwunden (SCHOTTMÜLLER 1925).

durch FRIEDMAN, KATZ und HOWE

leistung des Erwachsenen auf 100

REICHEL (1939) ist sie praktisch unbegrenzt und unabhängig von der allgemeinen Resistenz.“ Auf Grund dieser Angaben erscheint es als sicher, daß bei



andauernder nachweisbarer Bakteriämie ein gewaltiger Nachschub von der Klappe her erforderlich ist, es sei denn, wir nehmen sekundäre Sepsisherde oder aber eine

Es ist einleuchtend, daß mit dem Versiegen des Keimnachsches im Zuge der Entwicklung der lokalen Verhältnisse an der Klappe (Fibrinabdeckung) die Nachweismöglichkeit im peripheren Blut sehr schnell gleich Null wird. Dies bedeutet, daß der günstigste Zeitpunkt für die Materialentnahme abgewartet werden muß. Diese von SCHOTTMÜLLER und seiner Schule ausgearbeiteten praktischen Hinweise gipfeln in der Vorschrift den Schüttelfrost als ein untrügliches Zeichen eines größeren Bakterienembraches in die Blutbahn anzusehen und dementsprechend vorher Blut zu entnehmen. WEISS und OTTEBERG (1932) halten 1—2 die beste Zeit. Dem gegenüber n daß eine subakute bakterielle sch permanent streue (BEESON und Mitarbeiter 1945, DIAZ und ARJOYA 1950). Die letzteren Autoren sind der Ansicht, daß wenn überhaupt bei Vorliegen einer Endokarditis der Bakteriennachweis im Blute gelingt, dieses Resultat zu beliebigen Zeitpunkten reproduzierbar sei. Bis zu einem gewissen Grade sind auch SPANO und GABELF (1949) dieser Ansicht. Uns scheint eine strenge Trennung wenig zweckmäßig. Sicherlich gibt es alle Übergänge von der permanent streuenden über die zeitweilig streuende bis zur „bakteriämischen Form“. Auch Provokationsmethoden sind angegeben worden. So haben MORAWITZ und ROSENDOERFER (1924) eine

an einem Tage unter Umständen mehrmals (bis zu 6mal) Blut entnommen und eingesandt.

BEESON, BRANTON und WARRIN (1945) haben ebenso wie MURRAY und MOOS VICK (1940) erneut die Mehrausbeute in arteriellem Blut bei Endokarditiskranken im Vergleich zum venösen Blut zwar prinzipiell erwiesen, sie spielt jedoch bei der Entnahme aus der Cubitalvene praktisch keine Rolle. Die arterielle Blutentnahme wird in Deutschland von BOCK (1936, 1939) sowie GERBER (1951) empfohlen. Wir haben bei der Simultanverarbeitung von Blut der Femoralisarterie und der Cubitalvene im ersten keine Mehrausbeute erzielt. Die Entnahme von Capillarblut basiert ebenfalls auf ähnlichen Überlegungen und hat sich bei HAUS und BURWINKEL (1949) sowie RAFFAPORT und GLIKIN (1950) bewährt (Entnahme am Nagelfalz). BARBAGALLO (1938) sowie BOCK (1939) haben aus gleichen Überlegungen heraus die Entnahme von Sternalblut empfohlen. Zu

und SCHWISCHTSCHENSKAJA (1927) fanden im Tierversuch (Kaninchen) für Viridansstreptokokken eine Blutclearance von höchstens 24 Std, in Leber, Milz, Lunge dagegen ein Persistieren der Keime bis zu 3 Tagen. Eine Ausnahme bildete die Niere, die noch längere Zeit nachweisbare Keime beherbergte. Die Autoren erklären diesen Befund mit der RES Armut dieses Organs. NOGEIRA und SILVA (1943) fanden hingegen beim Kaninchen nach intravenöser Injektion von Viridansstreptokokken besonders in den RES reichen Organen relativ lange lebensfähige Keime der injizierten Art. Diese halten sich mindestens 48 Std, meistens länger. Beim Meerschweinchen wiesen MIESCHER und BOHM (1947) normalerweise in verschiedenen Organen apathogene Keime nach (Milz und Leber 16%). Die Autoren betonen die lange Verweildauer der Bakterien, die sich meist in einer Bakteriämie äußert. Wir haben aus eigenen Untersuchungen am Kaninchen ebenfalls den Befund, daß die Keime lebend in der Urin ausgeschieden werden. Die Keime lebend aus der Urin ausgeschiedene Bakteriurie des pathogenen C Streptokokken gearbeitet.

LIBMAN (1948) Einwand gegen die Sternalkultur besteht also vorläufig so lange zu Recht, bis die entsprechenden Befunde beim Menschen geklärt sind. Unseres Erachtens hat die Theorie von DIAZ und ARJONA (1949) über die Auslösung einer Endokarditis durch Fernwirkungen eines im Knochenmark befindlichen Corynebacteriums, welches in 3 Fällen bei sterilen

punktion durfte wegen der Kommunikation mit dem Dunndarm mit großen Fehlerquellen belastet sein. Befunde von vergärenden Streptokokken in dem Leberpunktat sind unseres Erachtens wenig aufschlußreich. Im übrigen betont auch GERVER, daß kein Entnahmeort in der Praxis zu bevorzugen sei, da die Ergebnisse recht launisch seien.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die wiederholte Blutentnahme wenn möglich kurz vor dem Fieberanfall (vgl. auch LIBMAN 1948) sowie eventuell in Form von Capillar oder Arterienblut die Chancen, Keime nachzuweisen, erhöhen wird. Hindernisse sind die geringe Blutmenge bei Entnahme aus Capillargebieten sowie die Schwierigkeiten der Arterienpunktion.

## 6. Die Bewertung der Befunde.

Die Interpretation von positiven Hamokulturbefunden ist nun, wie schon aus

ausführlich belegt wird, bei gesunden Personen bis zu 6—8% auf. Wenn LICHTMAN und GROSS (1932) sowie LIBMAN und FRIEDBERG (1948) als Faustregel empfehlen, den nur in flüssigen Nährboden gelungenen Keimnachweis von vorn herein mehr unter dem Aspekt einer transitorischen, interkurrenten Bakteriämie anzusehen, und für den Verdacht eines Sepsisherdes das Angehen auf festen Nähr

erheblich zugenommen (s. S. 218), so daß wir gezwungenermaßen auch Blut kulturbefunde in den Kreis der diagnostischen Erwägungen einbeziehen müssen, bei denen Wachstum nur in flüssigen Medien erfolgt. Vor einer Überbewertung solcher Befunde ist unter anderem von GLOOR (zit. nach LEHMANN 1930) sowie FREUND und BERGER (1924) gewarnt worden. Ein guter Teil der „Spontanheilungen“ der früheren Jahre sind sicherlich zufällige, passagere Viridansbakterämien, bei denen ein gleichzeitig bestehender Herzfehler zur Fehldeutung führte. Hier wird also vor allem eine Reproduzierung des Resultats angestrebt werden müssen. Gelingt diese, so ist der Verdacht auf bakterielle Endokarditis von dieser Seite her gegeben und kann nur von seiten der Klinik überzeugend entkräftet werden. Ist jedoch der Nachweis der Keime in einer größeren Reihe von Hämokulturen unregelmäßig und selten oder gar nur einmal zu erbringen, so wird die Bewertung noch mehr von der Ausprägung des klinischen Bildes abhängen. Nachdem das „klassische“ Symptomenbild der Endocarditis lenta praktisch aufgelöst ist, wird die Entscheidung immer sehr schwierig sein, und es ist dem Kliniker nicht zu verdenken, wenn er den bakteriologischen Blutbefund geringer bewertet als früher und unter Umständen die Diagnose „subakute bakterielle Endokarditis“ ohne Keimnachweis stellt. Die Fälle mit regelmäßig positiven Gußplattenkulturen haben natürlich das größte Gewicht, sie sind unserer Erfahrung nach sehr selten geworden. Wie schwierig aber auch hier die Entscheidung sein kann, beweist ein Fall von WIELE (1938), bei dem bei volliger Arbeitsfähigkeit und Wohlbefinden bei fehlendem klinischem Befund über 1 Jahr regelmäßig Viridansstreptokokken im Blut nachgewiesen wurden. Erst nach einer Grippe trat dann das charakteristische Bild der Endokarditis auch klinisch hervor. Mit Rücksicht auf die gerade bei Frühfällen aussichtsreiche Penicillinbehandlung wird also der Kliniker die Diagnose lieber einmal zu oft stellen als warten, bis die schulmäßige Ausprägung des Bildes jede therapeutische Aussicht vernichtet.

## 7. Grenzen der Nachweismöglichkeit.

Wenn wir nun abschließend die Frage nach den Grenzen des Keimnachweises erheben, so ist die Antwort darauf aus den bisherigen Ausführungen auf den Modellversuch (Ernährungsmasse), scheint die Frage um von ernährungsreichen Einzelkulturen Nachweismöglichkeit zu werden, daß Einzelkulturen nur zu einem sehr kleinen Teil sich zur Vermehrung kommen und daß sie aus denkbar günstigsten Verhältnissen angelegt werden (logarithmische Phase). Für die uns beschäftigenden Verhältnisse ist es hingegen charakteristisch, daß die Keime aus einem stationären bzw. absterbenden Zustand in die Medien eingeimpft werden. Dies bedeutet, daß eine Adaptation an die das Wachstum ermöglichenden neuen Bedingungen wohl in jedem Falle eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen wird — gleichgültig zu welchen Theorien der Latenzzeit man nun neigt. Waren die zur Rede stehenden Keime im Blut in der lebhaftesten Vermehrung begriffen, so würden sich die Verhältnisse wesentlich günstiger gestalten. Die Keime kämen zum Wachstum weitgehend adaptiert in den Nährboden. Die Latenzzeit hätte dementsprechend eine sehr kurze Dauer, und die noch ausgehende Einsaat wäre außerordentlich klein. Gerade die oft erstaunlich langen Zeiträume, die bei der Hämokultur bis zum bakteriologischen oder subkulturellen

Nachweis der eben beginnenden Vermehrung vergehen können zeigen daß es sich um Keime handelt die aus bisher nicht näher bekannten Gründen eine außer ordentlich lange Anpassungszeit bzw Latenzperiode benötigen Diese ist als das Charakteristische für den Zustand der Keime in der Blutbahn anzusehen und stellt das bakterienphysiologische Hauptproblem der Keimzuchtung dar Darüber hinausgehend aber scheinen die Erreger oftmals noch zusätzlich geschädigt zu sein wie ihr durch einige Passagen peristierendes kümmerliches Wachstum die  $O_2$  Empfindlichkeit usw beweisen Nachdem wir vorläufig die als Mundhöhlen bewohner bekannten Streptokokken der Viridansgruppe mit dem aus der Blutbahn bei Endokarditis gezuchteten Viridansstreptococcus SCHOTTMÜLLERS (1910) als

karditis gezuchteten Keime Wir haben ein derartiges Verhalten niemals bei Stamm gesehen die anlaßlich einer Zahnextraktion aus dem Blut isoliert wurden (Blutentnahme 3 min nach dem Eingriff) sondern immer wieder bei Fällen die uns mit Verdacht auf Endokarditis zur Untersuchung zugesandt wurden Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten ob man nicht bei zweifelhafter klinischer

unter anderem dieses Kennzeichen für die Diagnose viridans forderte und damit die Diagnose Endocarditis lenta doch bis zu einem gewissen Grade von dem als typisch angesehenen kümmerlichen und langsamen Wachstum der Keime abhängig machte

der bakteriologisch bewiesenen Fälle von Endocarditis lenta ist die Zahl in der Autoren stark schwankt so mochten wir eine Beurteilung der Frage eher ins Grundsätzliche verlegen und die prinzipielle Unmöglichkeit unter gewissen Umständen Keime aus dem Blute zu züchten betonen Die Verschiedenheiten der Keimausbeute verschiedener Autoren haben nämlich außer der differentiellen Technik auch noch ganzlich andere Ursachen (s Abschn C VI 6) Es sei noch einmal darauf hingewiesen daß sich diese Erörterungen vor allem auf die Viridansgruppe beziehen Alle anderen bei der bakteriologischen Untersuchung gefundenen Keime liefern allem für Enterokokken obwohl sie

## II. Erregernachweis post mortem.

### 1. Voraussetzungen und Fehlerquellen.

Wir haben gesehen, daß der Keimnachweis intra vitam auf große Hindernisse stößt. Im ganzen gesehen ist die bakteriologische Untersuchung post mortem nicht weniger schwierig. Während bei dem Erregernachweis aus dem strömenden Blut im Verhältnis zu den späteren autopsischen Kontrollen relativ selten Keime auffindbar sind, werden beim Nachweis an der Leiche zweifellos zu oft Bakterien fest-  
zu b  
der .

erien

Tat

ver

daß

dieser Befund ohne weiteres als beweisend für die Ätiologie angesehen und dementsprechend die rheumatische Endokarditis als eine Infektion mit vergrünenden Streptokokken aufgefaßt wurde (ältere Literatur bei KLRGE 1933). Es ist bemerkenswert, daß diese Befunde bis zu einem gewissen Grade sogar von SCHOTTSMULLER (1928) anerkannt wurden. Erst 1929 wurde von EPSTEIN und

ises

lien

ies

an der Herzklappe zu verwerten, zunächst zu machen

Die Untersuchungen haben besonders bei einer Reihe amerikanischer Autoren dazu geführt, die kulturelle Methode des Keimnachweises an der Herzklappe grundsätzlich abzulehnen. In diesem Sinne äußern sich sehr entschieden LEB

anzuerkennen, dabei spielt unserer Ansicht nach die früher viel diskutierte post mortale „Keimverschleppung“ bzw. „Keimwanderung“ keine beweisbare Rolle, denn auch wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Besiedlungshäufigkeit verschiedener Organe und Zeitpunkt der Sektion feststellen. Bei geeigneter Technik und klaren Bewertungskriterien lassen sich aber eine Reihe von Einzelbefunden sehr wohl deuten, wie wir noch ausführen werden. Die meisten Autoren haben sich im übrigen von der grundsätzlichen Verwertbarkeit der kulturellen Herzklappenuntersuchung überzeugt und verwenden sie, besonders bei der Beurteilung der Endocarditis lenta. Die Literatur kann hier im einzelnen nicht

angeführt werden, sie ist zum größten Teil in den späteren Kapiteln dieser Darstellung zitiert. Technische Hinweise neueren Datums finden sich in den bakteriologischen Laboratoriumshandbüchern z. B. in dem Abriss von SCHAUß und FOLEY (1947). In der deutschen Literatur findet man eine ältere Darstellung bei JAKOBSTHAL im ABDERHALDENschen Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.

Die Hauptfehlerquelle bei der bakteriologischen Untersuchung der Herzklappe ist demnach die völlig regellos eintretende agonale Bakteriämie. Nachdem bei der Endokarditis vor allem diejenigen Keime interessieren, welche in dem Keimreservoir<sup>1</sup> jedes Individuums vor allem im Darm und in der Mundhöhle normalerweise vorkommen (s. Abschn. C VI 1) ist eine Beurteilung aller Klappenbefunde mit normalerweise beim Menschen vorkommenden fakultativ pathogenen Saprophyten zunächst unsicher. Dies bezieht sich auf Keime wie *Coli*, *Proteus*, *Enterokokken* (Darm) sowie *Viridansstreptokokken* (Mundhöhle und Darm) (Abschn. C, VI, 1). Eine zweite Fehlerquelle ist die Kontamination bei der Autopsie und Materialentnahme. Es hat sich nach unserer Erfahrung gezeigt, daß durch Kontamination unbrauchbare Befunde sich stets bei denselben Sektionen häufen. Hier kommen neben der in jedem Sektionssaal praktisch ubiquitären Darmflora vor allem Mikrokokken (*Staphylokokken*) in Frage, die unserer Erfahrung nach meistens ebenfalls aus dem Sektionssaal stammen und bei guter Technik nur in Ausnahmefällen im Laboratorium übertragen werden. Dies ist besonders bei den Fällen, wo eine Endokarditis erst bei der Obduktion entdeckt wird, zu befürchten. Die weiteren Möglichkeiten, falsche Resultate zu erhalten, beziehen sich auf die allgemeine bakteriologische Technik und sollen hier nicht näher angeführt werden, zumal die wichtigsten prinzipiellen Fragen bereits in Abschn. II I erörtert worden sind.

## 2. Technik der Materialentnahme und bakteriologische Verarbeitung.

Bei der Entnahme von Leichenblut  
Entfernung des Brustbeins (Eröffnung  
des Herzbeutels, die Herzaußenfläche und  
Ausflußbahn der Arteria pulmonalis abgeglüht. Es erfolgt Einstich in den Ventrikel mit einem sterilen dünnen Messer und Einführung einer dünnen Pipette,

Entnahme aus dem linken Herzen meist verzichtet

Wir haben eine Zeitlang versucht, das Herz nach der Blutentnahme in situ zu eröffnen und dann Klappengewebe zu entnehmen. Wir haben keine Vorteile davon gesehen. Die Verunreinigungsmöglichkeit erhöht sich vielmehr durch die

1. Herzens mit steriler Knopfschere  
Herzbeutelumschlagfalte, wobei die  
Herzspitze mit der linken Hand angehoben wird. Die Eröffnung der übrigen  
Herzhöhlen erfolgt zweckmäßigerweise, ohne daß das Herz aus seiner senkrecht  
hängenden Lage gebracht wird. Die Sektion wird mit sterilisierten Knopfscheren  
angeführt, wobei sorgfältig darauf zu achten ist, die inneren Ventrikelwände und  
Klappen nicht mit den Handschuhen zu berühren. Die makroskopische Beurteilung  
der Klappen wird ebenfalls ohne jede manuelle oder instrumentelle

Berührung vorgenommen. Mit sterilem Besteck wird ein geeignetes Klappenstück mit Auflagerungen entnommen und in eine sterile Petrischale gelegt.

Die Entnahme von Organstückchen (Milz, Leber) geschieht in der üblichen Weise nach Abgluhen wird ein Würfelchen von 0,5 cm Kantenlänge aus der Tiefe mit der Schere entnommen und gleichfalls in eine sterile Petrischale verbracht. Die Entnahme von Blut aus der Vena cava erfolgt nach denselben Prinzipien wie die von Herzblut. In einem Großteil der Fälle erwies sich auch bei unseren Untersuchungen das Blut der Vena cava bakterienhaltig, gelegentlich jedoch steril. Ist dies bei sterilem Herzblut, Leber und Milz der Fall, so gilt es als ein besonders starkes Argument dafür, eine agonale Bakteriämie auszuscheiden. Die Besiedlung des Cavablutes wird sehr oft ohne gleichzeitigen Keimgehalt von Herzblut, Leber und Milz festgestellt. Hier ist durch die Leber offenbar

nicht in dem Ausmaß zu fürchten wie bei dem Keimnachweis *intra vitam*. Die weitere Bearbeitung erfolgt wie in Abschn. B, I, 4 (S. 77) geschildert.

stu:

Spi

steriler physiologischer Kochsalzlosung (je etwa 20 cm<sup>3</sup>) unter kräftigem Schütteln, hierauf erneutes Abspülen in Bouillon. Auch die letzte zum Abspülen verwendete Bouilloncharge wird bebrütet. Es wird nun das Klappenstück gründlich mit Pinzette und Schere mechanisch zerkleinert.

Versuche, die Klappe mit Quarzsand zu zerreiben, haben wir aufgegeben, da sie uns keine Vorteile ergaben.

Der so erhaltene Gewebsbrei wird in ein Thioglykolatrohrchen und ein Proteose Peptonrohrchen verimpft. Die Kulturen werden ebenso behandelt wie die Blutkulturen.

Wir haben früher die Roseow-Hirnbouillon mit Tbatinzusatz zur Anreicherung verwendet, die bei eventueller Verunreinigung mit *Proteus* und *Coli* eine Hemmung dieser Keime erzielt (BOMHO 1949, HECKEL 1949, ALTENBACH 1949). Der Wert dieser Methode ist zwar in Zweifel gezogen worden (s. DIRMANN 1950). Nach den Erfahrungen von KAWANABE (1950) in vielen Fällen als brauchbar erwiesen. Wir haben uns davon beschaffen haben wir uns davon

gramnegativen Darmkeime eben. Anaerobiose erzielt und einfacher herstellbar ist. Falls gramnegative Erreger vorhanden sind, werden sie durch das Thioglykolat in der Regel nach einigen Tagen abgetötet. Mit dem von amerikanischer Seite empfohlenen Natriumazid (SKYDIN und LICHTYFFIN 1940) haben wir

Die Verarbeitung der Organstückchen erfolgt in der gleichen Weise wie die der Herzklaappenauf lagerungen, aber ohne Spulung.

### 3 Bakteriennachweis im histologischen Schnitt.

Bei der Methode des Bakteriennachweises im Schnittpräparat setzen alle Farbmethode(n) (s. SCHMORL 1918, ROMER 1948, ROULET 1948) besonders subtiles technisches Können voraus. Auch bei dieser Voraussetzung sind die Ergebnisse

nur einigermaßen zuverlässig bei stabchenförmigen Bakterien, bei geduldiger Untersuchung zahlreicher Schnitte einer Herzklappe und bei positivem Befund. Dieser Forderung und Kritik können die wenigsten Untersucher standhalten, sofern sie größere Untersuchungsreihen vorlegen. Es wurde dann der Einzelelemente schon für die wesentlich leichter farberrich immersion erkennbaren Stäbchen so sind die Schwierigkeiten der Farbbarkeit und sicheren Erkennung bei den Kokken noch wesentlich größer. Wolken „Schwärme“ oder Haufen von Bakterien sind leicht zu diagnostizieren und von farberisch ähnlichen zu unterscheiden. Aber bei Keimarmut oder all den Ent-

sind. Und das erscheint uns fast wichtiger, weil die Diskussion um die Initialstadien am stärksten ist. Naturgemäß bestehen große diagnostische Schwierigkeiten in einer praktisch unveränderten Klappe. In wohl erhaltenen Einzelzellen sind auch Einzelkeime eher zu eruieren als in einer schon ausgeprägten serösen Entzündung mit Gewebnekrose oder in dem massiven Insudat einer fibrinösen Entzündung. In so veränderten Geweben muß ein jeder Histologe die Antwort schuldig bleiben, wenn er keine Bakterien findet. Hier ist dann das bakteriologische Kulturverfahren unter Umständen in der Lage, den Befund zu klären.

#### 4. Die Bewertung der Befunde.

Bevor wir die Richtlinien für die Auswertung der Befunde festzulegen versuchen, erscheint es uns zweckmäßig, den Begriff „Besiedlung der Klappe“ und Enthalt h der die Bakterien in engeren Beziehung als der der n das Schicksal der in dem Herz bakterien nur von kurzer Dauer

bakterienhaltige Blutfilm erst nach und nach weggespült wird. Auch in diesem Falle können wir noch nicht von einer „Besiedlung“ sprechen. Erst dann, wenn



liegend bestimmt so ist es nicht vorherzusagen ob diese Keime später nicht doch zugrunde gehen weil z B ihre Inoculationsdosis zu klein oder ihre Latenzzeit zu groß ist wie wir es bereits in Abschn B I 2 diskutiert haben Diese Faktoren interessieren hier vorläufig nicht sie werden in Abschn C VI 3 erörtert werden

Schlieflich ist zu erwägen ob die Keime nicht von den Endothelzellen der Herzklappe aktiv phagocytiert und dadurch vor den Einflüssen des strömenden Blutes geschützt werden Diese ist aber nach den im Abschn E I 2 zu besprechenden Befunden ganz unwahrscheinlich

gemessen werden soll

Angesichts der geschilderten Fehlerquellen ist es klar daß die Bewertung besonders der kulturellen Befunde auf Schwierigkeiten stößt Wir haben im Laufe der Jahre hier viel dazugelernt und mußten die Zahl der verwertbaren Untersuchungsergebnisse immer mehr einschränken In früheren Untersuchungen (BORRIS 1918 1949) haben wir darauf hingewiesen daß bei einem erstaunlich hohen Prozentsatz von Endokarditiden aller Arten bei der postmortalen Unter-

suchung der Klappen der Nachweis nicht gelang Die Diskussion dieser Erscheinung mußte sich

entzündlich veränderter Klappen aufzufassen seien Aus den damaligen Untersuchungen ergibt sich — retrograd beurteilt — lediglich ein erneuter Hinweis auf die Häufigkeit mit der

Sie können aber nicht ohne

Standen werden Wenn wir

Herzklappe im Hinblick auf ihre Bedeutung für den aufgefundenen anatomischen Prozeß beurteilen wollen so sind Einschränkungen notwendig die eine große Zahl von kulturellen Resultaten als undeutbar ausfallen lassen Dies haben uns spätere Untersuchungen gelehrt

beobachten, in der letzten aber keines mehr, so ist der etwaige Bakterienbefund der Klappe ebenfalls im Sinne einer Besiedlung zu verwerten. Es ist natürlich klar, daß mit dieser Methode niemals ein Überblick über die Häufigkeit der bakteriell ————— werden kann da in ————— Herzklappen befunden ————— Grundsätzlich aber erweisen auch einzelne in diesem Sinne verwertbare Befunde die Möglichkeit sekundäre Besiedlungen von endokarditischen Klappen in frühen Stadien zu erfassen.

Unsere Untersuchungen, die seit Anfang 1940 liefen haben uns gezeigt, daß es notwendig war, 151 Fälle von rheumatischer chronisch rezidivierender und E simplex durchzuuntersuchen bis nach Ausscheiden der nicht eindeutig verwertbaren Befunde 5 Fälle übrigblieben, bei denen an Hand des kulturellen Ergebnisses eine frische Sekundärbesiedlung mit Sicherheit angenommen werden konnte. Diese Resultate betrafen 3 Fälle von chronisch rezidivierender E mit

Peripherie (Leber, Milz, Venenblut, Herzblut) als steril, ebenso auch die zum Spülen der Herzklappe verwendete Flüssigkeit. Von den erwähnten 151 untersuchten Fällen von fibrinösen und chronisch fibrosen Endokarditiden erwiesen sich 64mal die Klappen als steril. Von dem Rest der verbleibenden Fälle mußten bis auf 5 Fälle alle ausgesondert werden weil sich an Hand der dargelegten Kriterien eine agonale Bakterienruhe nicht mit Sicherheit ausschließen ließ. Die Keime der Herzklappe beim Spülen verschwanden oder Mischkulturen erzielt wurden. Dieses im Hinblick auf die aufgewendete Mühe zunächst dürftig erscheinende Resultat ist aber doch geeignet, einige wichtige grundsätzliche Folgerungen zu vertreten. Es geht

aus, werden wir noch begründen. Dann ist die zweifels zu Lebzeiten erfol

nach 12

Sinne unserer Kriterien vermutlich relativ häufig vorkommen und offenbar nicht notwendigerweise zu einer bakteriellen Endokarditis zu führen brauchen. Die weiteren Erörterungen über diesen Punkt finden sich in Abschn. C VI (3 S. 209).

In der Zusammenarbeit mit der Klinik erweist es sich vor allem notwendig die Fälle von bakterieller E zu bearbeiten. Hier werden die Kriterien der Bewertung des bakteriologischen Befundes von Fall zu Fall milder gefaßt werden können, da vorhergehende Blutkulturen unter Umständen eine eindeutige Stellungnahme eher zulassen. Wenn beispielsweise zu Lebzeiten klinisch und bak-

ist bei entsprechenden Unterlagen, die zu Lebzeiten des Patienten gewonnen wurden, unter Umständen auch der Befund von Streptokokken im Herzblut und in der Spülflüssigkeit nicht als Grund anzusehen, den Befund abzulehnen. Relativ strenge Maßstäbe mochten wir aber beim Auffinden von Bakterienarten anlegen, die bisher nur selten oder gar nicht als Erreger von E lenta beschrieben sind. Die diesbezüglichen Bewertungsforderungen finden sich in Abschn. C VI 4.

Diagnose Staphylokokkensepsis und 2mal Streptococcus viridans). Verwertbare Resultate zeigten trotz gleichzeitigem Nachweis der Keime auch außerhalb der Herzklappe 3 Fälle (2mal viridans, 1mal Staphylococcus aureus). 3 Fälle erwiesen sich als unwertbar, da sie keine Reinkulturen ergaben und der Keim nachweis zu Lebzeiten fehlte.

Die bei der Sektion vorgenommene bakteriologische Untersuchung der Herzklappe wird in vielen Fällen in der Lage sein, den Kliniker interessierende Fragen z. B. therapeutischer Art zu klären, besonders bei gleichzeitiger histologischer Beurteilung. Eine Erörterung finden diese in Abschn. C VII 5 sowie Abschn. C VI 6. Aus diesem Grunde halten wir trotz der vielen auch bei bester Technik und mühevoller Arbeit in gänzlich unkontrollierbarer Weise auftretenden unvertretbaren Resultate die bakteriologische Untersuchung der Herzklappen für die Beantwortung wichtiger Fragen für bedeutsam.

### III. Prinzipien der Streptokokkenidentifizierung

kommen zu erschließen. Wenn auch ein Teil der neuen Streptokokkenbestimmungsverfahren in Deutschland nach dem Kriege in den bakteriologischen Laboratorien Eingang gefunden hat — es ist dies vor allem das große Verdienst der Arbeiten von SEELEMAN und Mitarbeitern (1948) sowie ROEMER (1949) — so ist bislang ihre Anwendung und Auswertung bezüglich der Pathologie der Endokarditis doch nicht in dem breiten Maße wie es erforderlich erscheint.

vorgenommen worden. Trotz der Tatsache, daß in Deutschland schon gute zusammenfassende Darstellungen über das Gebiet existieren (SEELEMANN 1948, ROEMER 1949), halten wir seine kurze Würdigung im Rahmen dieser Arbeit für angebracht. Der

Fund anderer Keime als Streptokokken eine Seltenheit darstellt, wobei sich seit den erwähnten Darstellungen besonders im Hinblick auf das Problem des *Streptococcus viridans* eine Fülle von neuen Tatsachen ergeben hat. Auch für die Pathogenese der verrukösen Formen eröffnen sich aus den neueren keimzyste

wir die Möglichkeit durch eine weitgehende exakte Unterteilung in Typen die Eintrittspforten besser zu erfassen. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, einen

(1934) Es seien nur die Hauptlinien zusammengefaßt

## 1 Morphologie und kulturelles Verhalten

(M1)  
FE1  
mo

Seit der Einführung c  
wirkung auf die roten  
worden. Man unterschie  
lytische Streptokokken  
Bezeichnungen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ,  
besten in 5% Hammelblutagar ausgeführt (Tiefenkolonien s. POOTS 1944). In  
der amerikanischen Literatur findet sich die Bezeichnung nonhemolytic strepto  
cocci meistens als Synonym für nicht  $\beta$  hämolysierende Formen. Als indifferent

wird meist eine sehr schwache bzw kaum wahrnehmbare Vergrünung ( $\gamma$  Hamolyse) bezeichnet. Eine große Rolle spielt auch der Begriff des „absence of marked greening on blood agar“. Hier scheinen schwachere Formen der  $\alpha$  Hamolyse bzw  $\gamma$ -Hamolyse mit Vergrünung gemeint zu sein.

Der Hamolysetyp ist für sich allein nicht geeignet, eine Herausschälung von systematisch serologisch

Viridansgruppe

Gruppe H) vor. Dies gilt auch für die  $\beta$ -Hamolyse (pyogenes, Streptokokken der Pferdedrüse Gruppe G und N). Die Hamolyseigenschaften können nicht mit den Pathogenitätsqualitäten des Stammes als parallellaufend angesehen werden. Auf diese Verhältnisse hat schon LEHMANN (1930) hingewiesen. In neuerer Zeit sind zum Beleg dieser Tatsache zahlreiche Fälle von hochpathogenen Streptokokken ohne  $\beta$  Hamolyse der serologischen Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*, normalerweise  $\beta$  Hamolyse) beschrieben worden (COLEBROOK und Mitarbeiter

jeder Grundlage. Dazu kommt, daß der Hamolysetyp je nach den Bedingungen der Blutplatte Schwankungen unterworfen sein kann (DOLD und MÜLLER 1928). Zweifellos kann es unter gewissen Umständen auch zum dauernden oder zeit

(s. Abschn C, IV, 3), sind fehlerhaft. Soweit es sich nicht überhaupt um Kontamination handelt — und die wird wohl in vielen derartigen Versuchen der Fall gewesen sein, besonders bei den Tierexperimenten —, hat die Annahme, daß Vergrünung auch eine „Virulenzdrosselung“ bedeute, keinerlei Berechtigung. — Die folgende Tabelle enthält folgende Anhalts da bestimmte mmen Hamostreptococcus ische Streptococcus setyp nur em

pirisch, aber nicht kausal verknüpft ist, denn, wie erwähnt, gibt es auch vergrünende oder anhamolytische hochpathogene Stämme des *Streptococcus pyogenes* A (35% der Stämme, ROEMER 1949, s. auch WAGNER 1945, SEELEMAN und CARSTENS 1949, eigene Beobachtungen). Außerdem denke man daran, daß die unter Umständen hochpathogenen anaeroben Streptokokken meist  $\gamma$  Hamolyse zeigen.

Die Koloniform schließlich ist für eine Gruppierung der Streptokokken fast völlig wertlos. Der Versuch GRUMBACHS (1934), eine diesbezügliche feinere Gliederung

Rucan... „glossy forms“)

## 2. Das biologische Schema.

Schon vor nahezu 50 Jahren wurde, ausgehend von der unbefriedigenden Möglichkeit, die Streptokokken nach den erwähnten Merkmalen zu gliedern,

wurden die Resistenzen gegen physikalische und chemische Noxen herangezogen, so daß sich schließlich teilweise sehr komplizierte Schemata zur Prüfung eines Streptokokkenstammes herausbildeten (SHERMAN 1937). Neben einer im Laufe

nach zahllosen Diskussionen als offenbar unmöglich erwies einzelnen der so bestimmten Merkmale als „führenden“ eine höhere Wertigkeit zu geben (K. MEYER und SCHONFELD 1926, CHRISMAN 1935 GRUMBACH 1943). Es blieb nichts anderes übrig, als eine Reihe von Durchschnittstypen, entsprechend den „Typenzentren“ HORDERS (1906), innerhalb einer gewissen konventionell fest gelegten Variationsbreite aufzustellen, denen sich naturgemäß zahlreiche Stämme nur mehr oder weniger annaherten. Zwischen diesen konventionell herausgeschalteten Merkmalskombinationen ergaben sich damit eine Fülle von „Übergängen“ und nicht einzuordnenden Formen. Die Grenzen der so durchgeführten „biochemischen“ Diagnostik sind — auch unter Zuhilfenahme des Hamolysetyps — dadurch gezogen, daß zu einer Aussage über die wahrscheinliche Zugehörigkeit eines Stammes zu einer der aufgestellten Gruppen nur eine eindeutige Kombination mehrerer Merkmale herangezogen werden kann und zahlreiche „atypische“ Stämme, wie von WAGNER (1945), SEELEMAN und CARSTENS (1949, 1951) gezeigt worden ist, nur mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit der einen oder anderen Gruppe zugeordnet werden können. Ein weiterer Grund, der das biochemische Verhalten der Keime als alleiniges Einteilungsprinzip weniger geeignet macht, ist die Tatsache, daß die biochemischen Prüfungen sehr schwer zu standardisieren sind. Dies fängt bei der Beurteilung der Hamolyse an (DOLD und MÜLLER 1923), gilt aber auch für die Stoffwechseltests. Durch die Tatsache, daß sich die Streptokokken teilweise als schwer züchtbar erweisen, sind die Ausgangsbedingungen von vornherein weniger günstig als beispielsweise bei der „bunten Reihe“ der Salmonella Shigella Gruppe. Die Aussage über den Ausfall eines Stoffwechseltestes bei Streptokokken läßt weit weniger als bei jen

weniger ex  
ein und de  
indirekt be  
Trotzdem

Bezüglich der Technik der biochemischen Prüfverfahren muß auf die zusammenfassenden Darstellungen von SHERMAN (1937), SEELEMAN (1948), ROEMER (1949) verwiesen werden. Die in unserem Laboratorium routinemäßig herangezogenen Kriterien sind folgende:



schnittlicher C Polysaccharide wurden aus der großen Zahl der bekannten Varietäten immer weitere Individualitäten in die neuen serologischen Gruppen ein

ein und demselben Stamm konstant vorhanden. Verlust scheint ganz selten vorzukommen (ISAACS 1947, WILSON 1950).

Diese neue Gliederung der Streptokokken nach den gruppenspezifischen, als

Nachweis der gruppenspezifischen Substanz nur in die Lage gekommen, die Grenzen der bisher aufgestellten Gruppen mit großer Schärfe zu fassen und so Stämme, die biochemisch kulturell als Varietäten imponieren, mit Sicherheit einer bestimmten auch pathogenetisch weitgehend einheitlichen Gruppe zuzuordnen, was vorher nur wahrscheinlichkeitsmäßig möglich war. Außerdem können wir damit einige nach ihrer Pathogenität verschiedene, biologisch aber sehr ähnliche Klassen exakt voneinander trennen. Die Gruppenpräzipitation ist durch die haptischen Eigenschaften des Serums keine nennenswerte Rolle mehr.

Wie erwähnt, bleibt ein Rest von Stämmen übrig, bei dem bis heute kein Gruppenspezifischer Nachweis gefunden werden konnte. Den Hauptvertreter bildet die sog. Viridansgruppe, serologisch nicht affirmativ, sondern negativ. In dieser Gruppe spielen die biochemischen kulturellen Methoden ebenfalls noch die Hauptrolle.

#### 4. Die einzelnen serologisch faßbaren Gruppen.

##### Gruppe A (*Streptococcus pyogenes humanus*)

Deckt sich zum größten Teil mit der früher ohne serologische Gruppenbestimmung üblichen Bezeichnung „hamolytische Streptokokken“ (ROSENBAUM 1884) als Erreger von Angina, Erysipel, Scharlach, Eiterungen u. a. Er zeigt auf der Blutplatte  $\beta$  Hamolyse, gelegentlich  $\alpha$  Hamolyse oder auch  $\gamma$  Hamolyse (ROEMER 1950). Ob gesunde Personen



Hämolysotyp Wachstumscharakter in Bouillon  
 Maltose Inulin Raffinose Trehalose und Sorb  
 Galle gegen 30 min lange Einwirkung von 60°  
 Methylenblau Reduktion von 0.1% Methylenbl  
 aus Saccharose

Die von SEELEMANN sowie ROEMER zusätzlich geübten Verfahren erscheinen in der Laboratoriumspraxis vorläufig entbehrlich und sind bestimmten Spezialzwecken vorbehalten Ihre Aufführung erubrigt sich an dieser Stelle ebenso eine

### 3 Die serologische Gruppeneinteilung

In den 20er Jahren begannen in den angelsächsischen Ländern Versuche als Basis für die Einteilung der Streptokokken deren *antigene Eigenschaften* heranzuziehen Während bei den Pneumokokken dieser Versuch bereits zu hervor

zahlreichen Antigenbausteinen von denen einige wegen ihrer weiten Verbreitung in den verschiedensten Species keine Gruppierung zulassen andere sind wohl für eine bestimmte Gruppe gemeinsam und charakteristisch lassen sich aber agglutinatorisch nicht nachweisen weitere sind in ihrem Vorkommen noch umschriebener nämlich auf bestimmte Typen innerhalb der Gruppen beschränkt

man mit Rohseren arbeitet müssen umgekehrt aus dem Rohantigen alle störenden

einzigste Lösung we  
 ermöglichende Ant  
 (1933) mit ihrer  
 8 aus Kase gezüchteten Streptokokkenstämmen nachzuweisen An einem großen Material konnten dann unter anderen GRAHAM und BARTLEY (1939) sowie SMITH NIVEN und SHERMAN (1938) zeigen daß zahlreiche biologisch bisher als Enterokokken bezeichnete Stämme diesen Antigenbaustein (gruppenspezifische C Substanz) enthalten Als Definitionskriterium der Enterokokken wurde dementsprechend das Vorhandensein dieses spezifischen Antigenbaustein gefordert Die so zusammengefaßte Gruppe wurde mit dem Buchstaben D bezeichnet Die 1933 von LANCEFIELD angewendete Technik gestattete ihr außerdem noch 3 weitere Gruppen von Streptokokken mit gemeinschaftlichen Gruppenantigenen (C Substanz) aufzustellen nämlich die Gruppe A B und C Der die Gruppen charakterisierende Antigenbestandteil ist wie schon HITCHCOCK (1924) bei den A Streptokokken vermutete ein Polysaccharid (LANCEFIELD

bei NORDBOM 1940, DEELEMANN 1945, ROEMER 1950) die Substanz ist bei ein und demselben Stamm konstant vorhanden. Verlust scheint ganz selten vorzukommen (ISAACS 1947, WILSON 1950).

Diese neue Gliederung der Streptokokken nach den gruppenspezifischen, als Hapten durch Formamid bzw. Saurebehandlung darstellbaren Polysacchariden stürzt nun keineswegs die bisher geübte Nomenklatur und Systematik völlig um, indem sie etwa bisher als zusammengehörig betrachtete Individuen auseinanderreißt. Viele vor der serologischen Ära als „Species“ betrachtete Individualitäten

Größerer Scharfe zu fassen und so  
Stärker imponieren, mit Sicherheit  
tatsächlich in einer Gruppe zuzu-  
fassen. Außerdem können  
serologisch aber sehr

keine nennenswerte Rolle mehr

Wie erwähnt, bleibt ein Rest von Stämmen übrig, bei dem bis heute kein  
Erreger gefunden werden konnte. Den Hauptvertreter  
dieser Gruppe bildet die sog. Viridansgruppe,  
serologisch nicht affirmativ, sondern  
nur per exclusionem gestellt werden. Innerhalb dieser Gruppe spielen die bio-  
chemisch-kulturellen Methoden deshalb noch die Hauptrolle.

#### 4. Die einzelnen serologisch faßbaren Gruppen.

(Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus humanus)

Die serologische Gruppenbestimmung  
(ROSENBAUM 1884) als Erreger von  
Sepsis auf der Blutplatte  $\beta$  Hemolyse,  
(ROEMER 1950). Ob gesunde Personen  
tragen beantwortet. In Tonsillitis

sehr selten anzutreffen. Sie gelangen erst unter der Geburt bzw. im Wochenbett hämatogen oder durch Schmierinfektion dahin (RABL und SEELFMAN 1949).

Die pathogenetisch hamolytischen Streptokokken der Gruppe A für die Herz septischen Endokarditis 90% A Streptokokken als Erreger an. Der Rest verteilt sich auf hamolysierende Streptokokken anderer Gruppen. FRY (1938) gibt 90% Häufigkeit bei Puerperalinfektionen an. Da die Puerperalinfektionen zweifellos das größte Kontingent an septischen Endokarditiden stellen, ist die Bedeutung des A Streptococcus ohne weiteres klar. Chronische, subakut verlaufende Endokarditiden sind dagegen nur vereinzelt beschrieben (SIKL und WAGNER 1942). Dies hat ein gewichtiges Argument für die These gegeben, daß der subakute Verlauf einer Endokarditis eine Funktion der Pathogenität der Keime ist (s. Abschn. C, VI, 5).

Von großer Bedeutung ist die Beziehung der hamolytischen A Streptokokken zur Frage des Gelenkrheumatismus. Für die spätere Diskussion dieser Frage seien hier nur der Antigenaufbau und die extracellulären Produkte des A Streptococcus skizziert.

#### Schutzfaktor

Die T Substanz hat in dieser Hinsicht keine nennenswerte Bedeutung. Als gereinigtes Antigen wirkt die T Substanz aber viel schneller antikörperbildend als die M Substanz.



sehr selten anzutreffen. Sie gelangen erst unter der Geburt bzw. im Wochenbett hamatogen oder durch Schmierinfektion dahin (RAHL und SEELFMAJER 1949).

Die Bedeutung der hamolytischen Streptokokken der Gruppe A für die Herzklappenerkrankungen ist vor allem bei der akuten septischen Endokarditis gegeben. DICK (1946) gibt bei Puerperalinfektionen 48% A-Streptokokken als Erreger an. Der Rest verteilt sich auf hamolysierende Streptokokken anderer Gruppen. FRY (1938) gibt 90% Häufigkeit bei Puerperalinfektionen an. Da die Puerperalinfektionen zweifellos das größte Kontingent an septischen Endokarditiden stellen, ist die Bedeutung des A Streptococcus ohne weiteres klar. Chronische, subakut verlaufende Endokarditiden sind dagegen nur vereinzelt beschrieben (SIEGL und WAGNER 1942). Dies hat ein gewichtiges Argument für die These gegeben, daß der subakute Verlauf einer Endokarditis eine Funktion der

VI, 5).

der hamolytischen A-Streptokokken

die spätere Diskussion dieser Frage

seien hier nur der Antigenaufbau und die extracellulären Produkte des A-Streptococcus skizziert

#### „ Schutzfaktor

Die T Substanz hat in dieser Hinsicht keine nennenswerte Bedeutung. Als gereinigtes Antigen wirkt die T Substanz aber viel schneller antikörperbildend als die M Substanz

pe  
1b  
LD,

aber auch Enterokokken und hamolytische A Streptokokken bei der Endocarditis lenta auffanden. Weitere Klärung brachten dann die Untersuchungen von SEELEMANN (1947-1948) sowie SEELEMANN und PABL (1947). Diese Autoren haben in einer sehr kritischen Studie die Verhältnisse mit dem neueren Rüstzeug der Streptokokkenbestimmungsverfahren untersucht und kommen wie vorweggenommen sei zu dem Schluß, daß der Streptococcus viridans der Endocarditis lenta in das biologische Schema der SHERMAN'schen Einteilung zwanglos eingefügt werden kann und daß die Notwendigkeit der Annahme einer besonderen Species von Endocarditis-erregern damit entfällt. Vergrünende Streptokokken der Endocarditis lenta können entweder zur Viridans-Gruppe gehören und in eine ihrer Unterarten eingegliedert werden oder es handelt sich um Angehörige der Gruppe D (Enterokokken). Eine Differentialdiagnose ist bei atypischen vergrünenden A-Stämmen oder L-Stämmen durch die Präcipitation scharf zu stellen (SEELEMANN und CARSTENS 1940-1941, eigene Erfahrungen).

Der Kompliziertheit und Verwirrung bezüglich der Auffassungen über den Streptococcus viridans stand in den angelsächsischen Ländern von Anfang an eine wesentlich einfachere und weniger gekunstelte Anschauung gegenüber. Seit IIBMAN's ersten Arbeiten wurde der Streptococcus salivarius als Erreger angesehen und damit praktisch die nahebedingende Frage nach den Infektionspforten schon beantwortet. Durch die Benennung subacute bacterial endocarditis haben auch die Beobachtungen von Enterokokken oder anderen Keimen als Erreger der bakteriellen Endocarditis nicht mit einem Spezifitätsdogma bezüglich des Viridans kollidiert.

Unter der Bezeichnung Viridansgruppe fassen wir heute eine Reihe von Streptokokkenstämmen auf

nachweisen lassen sowie fast

Damit ist die Problematik d

beseitigt, aber letztlich nur auf eine höhere Ebene gehoben. Es ist gelungen aus der Vielzahl der auf Blutagar  $\alpha$  hamolytisch bzw.  $\gamma$  hamolytisch vergrünend wachsenden Streptokokken die früher ungenau als vergrünende Streptokokken zusammengefaßt wurden eine Reihe von Individuen herauszunehmen und sie endgültig serologisch exakt definierbaren Einheiten zuzuordnen. So fallen aus der früher so ungenau abgegrenzten Gruppe der Streptokokken mit Vergrünung die D-Streptokokken die L-Streptokokken heraus wie überhaupt alle bei denen wir mit der LANCEFIELD'schen Technik ein bisher bekanntes Gruppenantigen nachweisen können. Dies heißt strenggenommen noch nicht daß in dem

gestellten Serum reagierten, aber keineswegs alle Lactisstämmen benötigt waren. Anti-C Immunkörper zu bilden. Nur einzelne Stämme erwiesen sich als für die

agar oder  $\gamma$  Hamolyse aufweisen und gelegentlich von den typischen Resistenzmerkmalen des Enterococcus einzelne aber niemals alle zeigen. Da wir gesehen haben, daß nicht selten unter den Enterokokken nur einzelne Resistenzmerkmale ausgebildet werden, ist es also re

zeigenden Angehörigen der Viridansgruppe abzutrennen. Demnach hat auch heute noch die Abgrenzung und Unterteilung der Viridansgruppe etwas Konventionelles und ist, für sich allein betrachtet, in einer ähnlich schwierigen Lage, wie die gesamte Streptokokkensystematik vor der gruppenserologischen Ära. Dementsprechend werden wir alle rein biologischen Schemata zur Gliederung dieser Gruppe in Untergruppen und „biochemische Typen“ so lange als etwas Vorläufiges betrachten müssen bis sich die Vielzahl der biologischen Merkmalskombinationen überzeugender gliedern läßt, als es heute der Fall ist, oder bis die Serologie praktisch brauchbare Prinzipien liefert. Ansätze dazu haben die letzten Jahre gebracht. Die in Deutschland von SEELEMAN und RABL (1947) adoptierte, von SHERMAN (1937) und BERGEY (1939) vorgeschlagene Einteilung der Viridansgruppe gliedert die gruppenserologischen negativen Angehörigen dieser Gruppe in 4 Gruppen

1 *Streptococcus salivarius* Standort normale Mundhöhle Zahngranulome (RABL und SEELEMAN 1951) Darm (SHERMAN und Mitarbeiter 1943), Blut bei interkurrenter Bakteriämie Herzklappe und Blut bei Endocarditis lenta (s. auch Abschn. C, VI, 1, 2)

„a Hämolyse mit Vergrünung gelegentlich; Hämolyse mit Vergrünung wechselnd, sie geht von 1 5000 bis 1 20000 Vekt. über Gallie Kochsalz und Hitze ist die Resistenz uneinheitlich. Nach dem Vermögen, Raffinose und Inulin zu spalten, grenzen SEELEMAN und RABL 5 Varietäten (biochemische Typen) des *Streptococcus salivarius* ab

Typ I Raffinose + Inulin +,

Typ II Raffinose +, Inulin —,

Typ III Raffinose —, Inulin +,

Typ IV beide negativ,

Typ V beide negativ bei flockigem bzw. schleimig flockigem Wachstum in Bouillon und sehr langen Ketten

Bezüglich des Bakterienversuches verhalten sich die aus Speichel isolierten *Salivarius* streptokokken ebenso wie die aus Endocarditis lenta gezuchteten. Im übrigen weisen SEELEMAN und RABL darauf hin, daß der *Streptococcus salivarius* von allen Untergruppen die meisten Variationsformen erkennen läßt.

2 *Streptococcus equinus* In den Faeces des Pferdes und gelegentlich im Darm des Rindes und des Menschen. Er ist als Erreger der Endocarditis lenta erwähnt (FOX 1936, SIKL und WAGNER 1942). McNEAL und BLUVINS (1945) fanden unter 36 Stämmen aus Endocarditis lenta 7mal den *Streptococcus equinus*. Er zeigt α Hämolyse, keine Veränderung der Milch, keine Lactosespaltung. Sonst meist keine Resistenzen, gelegentlich Hitzeresistenz.

3 *Streptococcus thermophilus* In roher oder pasteurisierter Milch schwer züchtbar. Gutes Wachstum nur in Milch. Wachstumsoptimum bei 40–50° Hitzeresistenz (72–74°). Als Erreger von Endocarditis unseres Wissens nicht beschrieben.

Ein wunder Punkt dieser Einteilung ist die außerordentliche Variationsbreite innerhalb der als *Streptococcus salivarius* bezeichneten Untergruppe, ebenso die wenig eindeutige Abgrenzung des *Str. equinus*. Dies legt den Gedanken nahe, daß es sich hier nicht um eine Zusammenfassung von einheitlichen Entitäten, sondern um eine Notlösung handelt. In einer späteren Arbeit weisen dementsprechend SHERMAN und Mitarbeiter (1943) auf die biologische Heterogenität der Gruppe hin und versuchen, aus dem uneinheitlichen Komplex des „*Streptococcus salivarius*“ einen *Salivarius* im engeren Sinne herauszuschälen.

In einer kurz nach der zusammenfassenden Darstellung SHERMAN erschienenen Arbeit betonen SAFFORD, SHERMAN und HOPKIN (1947) daß die „typischen“ Stämme des *Streptococcus*

salivarius d  
gabe ob Me  
ausgezeichnet  
zahlreichen  
wurden war

Nach dieser Aufstellung bleibt der von ANDREWS und HORDER (1908) proponierte

In zahlreichen neueren klinischen Veröffentlichungen wird wohl aus diesen Schwierigkeiten heraus kurzerhand von *Streptococcus viridans* bzw *Streptococcus mitis* gesprochen 1946 haben NIVEN und Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten gezeigt daß es unter Zuhilfenahme einiger neuer biologischer Prüfungen gelingt innerhalb der Endokarditiserreger eine wohlabgegrenzte Gruppe herauszuarbeiten den *a b c Streptococcus*



Unter 113 *Endocarditis lenta* Stämmen stießen die Autoren neben 12 *bovis* Stämmen

Daneben können sich auch andere Kombinationen dieser beiden Merkmale vor

finden, wenn es sich um die Kombinationen der Merkmale handelt, die in der Tabelle aufgeführt sind.

*Streptococcus bovis* und ganz selten beim *mitis* beobachtet. Der *Streptococcus s b e* zeigt sehr langsames Wachstum und Neigung zum Absterben (WHITE und NIVEN 1946). Mit dieser Charakterisierung läßt sich der *Streptococcus s b e* mit einer gewissen Sicherheit vom *mitis* einerseits und vom *salivarius* andererseits ebenso wie vom *bovis* und *equinus* abgrenzen. Nach den Angaben der Autoren

Interessanterweise haben nun aber die amerikanischen Autoren den *Streptococcus s b e* niemals in der Mundhöhle von normalen Patienten gefunden. Einmal

den aus *Endocarditis lenta* isolierten Stämmen groß. LOEWE und Mitarbeiter (1946) geben eine Frequenz von 40% innerhalb der aus *Endocarditis lenta* isolierten Stämme an. NIVEN und WHITE (1946) haben unter 100 Patienten 42mal den *Streptococcus s b e* isoliert. Diese Autoren haben in den erwähnten Serien keinen lebendigen *Salivarius* gefunden. In ihrem Material halten sich die *mitis* und *s b e* Stämme, was die Häufigkeit betrifft, die Waage. Über ähnliche Befunde berichtet auch FOLEY (1947). SCHWEITZERSON (1948) hat unter 34 aus *Endocarditis lenta* isolierten Stämmen 9mal *s b e* Streptokokken und 2mal *Salivarius*streptokokken isoliert. Der Rest von 21 Stämmen wird als nicht klassifizierbar bezeichnet. Er entspricht vermutlich der als „*mitis*“ benannten vorläufigen Species. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß die neu abgegrenzte Form scheint (*s salivarius*, ist (s. S. 236).

sein  
occus  
blich  
Misch  
Über  
noch  
appe

bakteriensystema  
r werden noch aus  
der Endocarditis

*Endocarditis lenta* gar nicht geben kann, sondern nur ein Zusammentreffen von Bedingungen

die geeignet sind einen schon vorher bestehenden entzündlichen Prozeß der  
 bestimmten Pathogenität bzw. Virulenzqualitäten der betreffenden Spezies zugeordnet werden kann. Wir haben gesehen, daß z. B. die Streptokokken der Gruppe A die akute Viridansprophylaxe auslösen können.

bestimmten Pathogenität bzw. Virulenzqualitäten der betreffenden Spezies zugeordnet werden kann. Wir haben gesehen, daß z. B. die Streptokokken der Gruppe A die akute Viridansprophylaxe auslösen können.

verstehen sind, werden wir noch diskutieren. Wir hatten dann damit zu rechnen, daß die Infektionsdosis und der Reaktionslage spielen. Zu dieser Ansicht neigen in Deutschland fast alle Kliniker, wobei unter den erwähnten Faktoren vor allem der Reaktions- oder Abwehrlage besondere Bedeutung zugeschrieben wird.

Demgegenüber wissen wir, daß der Begriff der relativen Pathogenität in sich noch

In diesem Sinne läßt die Verteilung an Herzklappen und in den normalen in Frage kommenden Keimreservoirs (Mundhöhle, Darm) schon jetzt gewisse Schlüsse zu. Die Tatsache, daß der Streptococcus viridans in der Mundhöhle ein

Endocarditis lenta ist eine systematisch brauchbare Gliederung der Viridansgruppe, die nicht nur biologische, sondern auch serologische und pathogenetische Einheitlichkeit besitzt. Von diesem Ziel sind wir noch weit entfernt. Eine definitive Klärung der Frage, woher denn nun eigentlich die Infektion mit dem *Streptococcus* *l.* *b.* *e.* kommt, ist nicht zu geben. Unsere eigenen Stämme haben wir in unserer täglichen Arbeit nach der SEELEMAN-RAHLschen Systematik — in letzter Zeit unter Zuhilfenahme der Schleimbildung aus Saccharose — zu charakterisieren versucht. Wir geben uns keiner Täuschung hin, daß dies nur eine Übergangslösung sein kann.

Auch die serologische Charakterisierung der Viridansgruppe ist nicht abgeschlossen und einheitlich. Vorläufig ist es nicht gelungen, in den sauren oder Formamidauszügen eine Substanz nachzuweisen, die bei einem breiteren Spektrum von Stämmen vorkommt. Es haben sich in den mit verschiedenen Stämmen hergestellten Immunsereen immer nur Antikörper nachweisen lassen, die mit dem homologen Stamm und einigen wenigen anderen Stämmen reagierten. Diese Reaktion wird als „typenspezifisch“ bezeichnet. Sie erlaubt, aus der Gruppe der Viridansstreptokokken lediglich eine große Zahl engumschriebener serologischer Entitäten herauszuheben, aber keinen allgemeinen, die „Gruppe“ charakterisierenden Antigenbaustein. Charakteristisch für die gruppenspezifische Antikörperbildung ist, daß sie im allgemeinen später als die typenspezifische eintritt, also erst nach lang dauernder Immunisierung eine „Verbreiterung“ der serologischen Reaktion auf die ganze Gruppe einsetzt. Diese Verbreiterung hat man bei der Viridansgruppe niemals gesehen. Auch aus diesem Grunde ist daran festzuhalten, daß die bisher beobachteten Reaktionen, was die Viridansgruppe betrifft, nur typenspezifisch und nicht gruppenspezifisch sind, auch in den Fällen, wo eine relativ große Zahl von Stämmen dadurch erfaßt wurde. Die Tatsache, daß einige Autoren bei ihren Arbeiten über die Serologie der Viridansgruppe von „Gruppen“ sprechen, ist deshalb geeignet, Verwirrung zu stiften.

Die ersten Arbeiten zur Viridansserologie haben relativ früh eingesetzt. GORDON (1922) unterschied mittels Agglutination unter 16 Stämmen 12 Typen. LACEFIELD kam schon 1925 zu dem Schluß, daß die Viridansgruppe serologisch nur in Typen aufzuspalten sei. BIRKBECK untersuchte 1927 eine Reihe von unihemnegativen, nicht methämoglobinbildenden Streptokokken mit der Agglutination und konnte 75% davon einem Typ zuordnen. Ähnliche Ergebnisse hat SMALL (1927) mit 21 aus dem Rachen isolierten  $\gamma$ -hämolytischen Stämmen (Raffinose +, Inulin +, Mannit —) erzielt. Auch hier ließ sich die Mehrzahl der Stämme einem Typ zuweisen. Nach 16 Jahren haben dann SHERMAN und Mitarbeiter (1943) festgestellt, daß eine von SMALL aufgebogene Kultur ein levanbildender Streptococcus *s.* *l.* *b.* *e.* *v.* ist, und ihn ihrem serologischen Typ I zugerechnet. 1928 hat dann HIRSCOCK bei  $\gamma$ -hämolytischen Rachenstreptokokken präcipitatorisch und agglutinatorisch 5% der Stämme einem Typ zuweisen können. Auch dieser Typ erwies sich bei der Nachuntersuchung durch SHERMAN und Mitarbeiter (1943) als identisch mit dem Typ I *Streptococcus salivarius* (Levan +) dieser Autoren. Der Rest der Stämme HIRSCOCKs war serologisch heterolog und wurde mit der Sammelbezeichnung „Typ X“ versehen. KONDO (1937) hat mit der Agglutinationstechnik von 58 Viridansstämmen 24 Typen herausgearbeitet. KILCH (1938) hat mit derselben Technik 76 Stämme aus Speichel in 13 Typen gegliedert.

SOLOWEY konnte 1942 von 205 Stämmen präcipitatorisch 66% in 14 „Gruppen“ unterbringen. Diese Untersucherin ist dabei von der Voraussetzung aus gegangen, daß die Erfassung eines einzelnen Antigenbausteines bei einem Stamm keine verwertbaren Resultate liefert, denn sie notierte die Reaktion ihrer Stämme mit verschiedenen Immunsereen und teilte dann die Stämme nach Anzahl und Anordnung der positiven Ausfälle mit mehreren Immunsereen in „Gruppen“ ein. So unterscheidet sie nach dem Reaktionsausfall mit je einer Serie von 3, 7 und 2 verschiedenen Immunsereen 3 Hauptgruppen, in die von den 205 untersuchten Stämmen 77, 23 und 13 Stämme eingereiht wurden. 11 weitere Nebengruppen

haben nur mit einem einzigen Immunserum reagiert. Einen ähnlichen Weg sind auch SELBIE und Mitarbeiter (1943) gegangen. Von 8 Viridansstämmen stellten diese Autoren unter verschiedenen Bedingungen Immunseren her. Mit diesen Immunseren wurden 209 Stämme (darunter 96 aus Endocarditis lenta, 51 aus gezogenen Zähnen und 52 aus karieskranen Rachen) durchuntersucht. Es ergaben sich multiple Reaktionen ähnlich denen SOLOWEY (1942). Die englischen Forscher fassen bestimmte Konstellationen nach Anzahl und Anordnung der Reaktionen mit den verschiedenen Immunseren in Gruppen zusammen. 181 Stämme reagierten mit einem oder mehreren Immunseren und zwar in 5 Kombinationen. Gewisse dieser Gruppen überwiegen bei der Endocarditis lenta Stämme. Dieses Überwiegen ließ sich auch am karieskranen Zahnmateriale feststellen. Unter

Seren unter verschiedenen Bedingungen (Injektion lebender, formulierter und im

Wie die erfolgreiche Fassung des Streptococcus s b e BURN und Mitarbeiter (1946). Die Verfasserin untersuchte 42 biologisch einheitliche s b e Stämme mit der LANCEFIELD'schen Technik (Saurextraktion) der Precipitation. Von diesen 42 Stämmen reagierten 37 mit ein und demselben Immunserum eines s b e Stammes. Mit einem von den 5 nicht reagierenden Stämmen wurde ein zweites Immunserum hergestellt; mit diesem reagierten sowohl der homologe als die 4 restlichen Stämme. Außerdem aber noch 5 Stämme der 37er Gruppe. Demnach lassen sich 2 Antigene annehmen: die allein (Typ I und Typ II) oder kombiniert vorkommen können (Typ I/II). Die Absättigung und Typ II) erwies, daß das Serum (I/II) bei der Absorption mit Typ I noch mit Typ II reagierte und nach Absorption durch Typ II nur mit Typ I. Seren des Typs I sowie II werden durch Absorption mit Stamm I/II vollkommen erschöpft. Die Agglutination ergab wesentlich verwickeltere Verhältnisse, die für eine serologische Charakterisierung vorläufig ungeeignet sind. Bei der Precipitation sahen die Autoren niemals Überkreuzreaktionen. Im Verein mit der klaren biologischen Charakterisierung läßt sich damit der Streptococcus s b e als die am besten abgegrenzte Individualität der Viridansgruppe bezeichnen. Die serologische Erfassung hat SCHNEIDERSON (1948) bereits mit als Definitions-kriterium für die Bezeichnung eines Stammes als Streptococcus s b e gefordert. PORTERFIELD (1948) hat einige Unklarheiten in den Be-

zug zur Abgrenzung des Strepto-

coccus salivarius

Abgrenzung des

Dies liegt daran

schweren. Unseres Erachtens aber zeigt sich hier der ausschlaggebende Unterschied zwischen dem noch immer uneinheitlichen und ungenau definierten Viridansgruppe in um die noch immer uneinheitliche und ungenau definierte Viridansgruppe in eine ihrem inneren Aufbau gemäß logische Ordnung zu bringen. Das bisher in Deutsche

benutzt

Typen

anschen lassen. Aus diesem Grunde

ausführlich berichtet

# C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

## I. Endocarditis serosa (E.s.).

### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Diese Entzündungsform der Herzklappen ist so häufig und beginnt so frühzeitig im Leben eines jeden Menschen, daß anscheinend niemand und keine Herzklappe davon verschont bleiben. Wir verfügen über die Beobachtung von bisher 5 Fällen einer E.s. bei Neugeborenen und Totgeburten. Damit ist eine *intra uterine Entstehung* möglich und bewiesen. Da wir nur ein kleines Sektionsmaterial dieses Lebensalters besitzen, können wir hierzu keine Häufigkeitsangaben machen (s. Abschn. C, VIII, S. 245). — Das Vorkommen bei Klein-

schnitte einer Herzklappe abhängt, unter diesen wieder die Mitrals etc. Häufigkeit nach die Taschenklappen, monalis. Die Pulmonalis haben wir vernachlässigt. Wir verfügen über

cuspidalis  
(Herzens)  
eine Zei

chen einer E.s. Oberhalb dieser Altersklasse zeigten sämtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder ältere Zeichen einer noch bestehenden oder abgelaufenen E.s. — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleinumschriebenen oder flachenhaften „Quellungssklerose“ (s. unten) ist an jeder Herzklappe obligat. Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und starker betroffen.

Wir haben uns bemüht, nach Beziehungen der E.s. zu vorangegangenen Erkrankungen zu fahnden, und hierüber früher ausführlich berichtet (BORWIG 12 S. 676). Abakterielle Entzündungen wie Rheumatismus, Bakterientoxine wie bei Diphtherie, bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfection, Stoffwechselstörungen wie bei Ernährungsstörungen und Rachitis der Säuglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Erwägung und wurden als Vorkrankheit beobachtet. Sofern hier kausalgenetische Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten. — Wir haben uns ferner die morphologische Differentialdiagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S. 677) besprochen. Zwar sind bei E. verrucosa rheumatica Klappenverquellungen und Gewebsodem vielfach beschrieben, wie wir später anzuführen haben (Abschn. C, II, b, 3, S. 131, Abschn. C, II, b, 5 S. 140). Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endokarditisformen.

### 2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose. Bevorzugte Schleißungsrand und bei den Segel. Die Verquellungen treten umschrieben

oder flächenhaft auf. Bei den ersteren sieht man am Klappenrand kleine glasige Verdickungen in Form langlicher Wülste. Oberhalb der Klappenrand zeigt walzenförmige transparente Auftreibung, die oberhalb erollt wäre. Bei den Segelklappen



Abb. 40. Weitgehend normales vorderes Mitralfeld. Jedem Sehnenfaden an beiden Seiten Verwachsungen untereinander und Verdickungen. Die schwere Mitralstenose ist auf der rechten Seite der Abbildung zu sehen. Die grobe Reflexion der Sehnenfäden ist auf der linken Seite zu sehen.

(Abb. 40—42) sind die arkadenförmigen und schwimmbhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfäden verdickt oder in



Abb. 42. Vorderes Mitralfeld. 2. Mon. 9 (Diphtherie und Pneumonie). Ausgeprägte warzenartige seröse Endokarditis am Klappen- und Stützrand.

der Verdickung der Sehnenfäden. Am Schließrand sehen den Anschein von glatter Oberfläche.

## C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

### I. Endocarditis serosa (E.s.).

#### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Diese Entzündungsform der Herzklappen ist so häufig und beginnt so frühzeitig im Leben eines jeden Menschen, daß anscheinend niemand und keine Herzklappe davon verschont bleiben. Wir verfügen über die Beobachtung von bisher 5 Fällen einer E.s. bei Neugeborenen und Totgeburten. Damit ist eine *intra uterine Entstehung* möglich und bewiesen. Da wir nur ein kleines Sektionsmaterial dieses Lebensalters besitzen, können wir hierzu keine Häufigkeitsangaben machen (s. Abschn C, VIII, S 245). — Das Vorkommen bei Kleinkindern der ersten Lebensjahre und bei Jugendlichen bis etwa zum 20. Lebensjahr haben wir in einer besonderen Bearbeitung dargestellt (s. Боннио 11, 1950). Wir konnten darin aufzeigen, daß der Beweis, daß jede Herzklappe betroffen ist nur vom Ausmaß vor allem der mikroskopischen Untersuchung zahlreicher Abschnitte einer Herzklappe abhängt. An erster Stelle stehen die Segelklappen und unter diesen wieder die Mitralis etwas vor der Tricuspidalis. Dann folgen der Häufigkeit nach die Taschenklappen und hier die Aortenklappen vor der Pulmonalis. Die Pulmonalis haben wir bei unseren Untersuchungen leider etwas

sehen einer E.s. Oberhalb dieser Altersklasse zeigten sämtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder ältere Zeichen einer noch bestehenden oder abgelaufenen E.s. — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleumschriebenen oder flachenhaften „Quellungssklerose“ (s. unten) ist an jeder Herzklappe obligat. Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und stärker betroffen.

Wir haben uns bemüht nach Beziehungen der E.s. zu vorangegangenen Erkrankungen zu fahnden und hierüber früher ausführlich berichtet (Боннио 12 S 676). Abakterielle Entzündungen wie Rheumatismus, Bakterientoxine wie bei Diphtherie, bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfection, Stoffwechselstörungen wie bei Ernährungsstörungen und Rachitis der Säuglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Erwägung und wurden als Vorkrankheit beobachtet. Sofern hier kausalgene Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten. — Wir haben uns ferner die morphologische Differentialdiagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S 677) besprochen. Zwar sind bei E. verrucosa rheumatica Klappen verquellungen und Gewebsödem vielfach beschrieben, wie wir später anzuführen haben (Abschn C, II, b, 3, S 131 Abschn C II, b 5, S 140). Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endokarditisformen.

#### 2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose. Bevorzugte i. Schließungsrand und bei den Segel. Die Verquellungen treten umschrieben

oder flächenhaft auf. Bei den letzteren sieht man am Klappenrand kleine glasige Verdickungen in Form langlicher Wülste. Oder der Klappenrand zeigt walzenförmige transparente Auftreibungen als eingewandte Bänder. Klappen



Abb 40. Wie irgend normales vorderes Mitralsegel. Jedoch zeigen die Sehnenfäden an beiden Seiten Verwachsungen untereinander und Verdickungen. Das hintere Mitralsegel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt grobe Reliefveränderung und Sehnenfadenverwachsungen.

(Abb 40—42) sind die arkadenförmigen und schwimmbhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfäden verdickt oder in



Abb 41. Vorderes Mitralsegel. Mon. 9 (Diphtherie- und Pneumonie). Ausgeprägte warzenartige seröse Endocarditis am Klappen- und Sehnenfadenrand.

der Verdickung des Klappenrandes aufgegangen und somit praktisch geschwunden. Am Schließungsrand der Segelklappen wölben sich die Klappenabschnitte zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfäden als linsen- oder erbsengroße Wülste mit glatter Oberfläche vor, als wenn die Klappe hier an umschriebenen



# C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

## I. Endocarditis serosa (E.s.).

### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Diese Entzündungsform der Herzklappen ist so häufig und beginnt so früh  
 z Herz  
 h isher  
 f ntra  
 t ions  
 material dieses Lebensalters besitzen, können wir hierzu keine Häufigkeitsangaben machen (s. Abschn C, VIII S 245) — Das Vorkommen bei Klein

schnitte einer Herzklappe abhängt. An erster Stelle stehen die Segelklappen, und unter diesen wieder die Mitralis etwas vor der Tricuspidalis. Dann folgen der Häufigkeit nach die Taschenklappen und hier die Aortenklappen vor der Pulmonalis. Die Pulmonalis haben wir bei unseren Untersuchungen leider etwas vernachlässigt. Wir verfügen über neue, noch nicht veröffentlichte mikroskopische Befunde (s. unten) an der Tricuspidalis eines Herzens im 1. Lebensjahr keine Zeichen einer E.s.

Oberhalb dieser Altersklasse zeigten sämtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder ältere Zeichen einer noch bestehenden oder abgeklungenen E.s. — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleinumschriebenen oder flachenhaften „Quellungs-sklerose“ (s. unten) ist an jeder Herzklappe obligat. Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und stärker betroffen.

Wir haben uns bemüht, nach Beziehungen der E.s. zu vorangegangenen Erkrankungen zu fahnden, und hierüber früher ausführlich berichtet (BONHO 12, S 676). Abakterielle Entzündungen wie Rheumatismus, Bakterientoxine wie bei Diphtherie, bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfection, Stoffwechselstörungen wie bei Ernährungsstörungen und Rachitis der Säuglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Erwägung und wurden als Vorkrankheit beobachtet. Sofern hier kausalgenetische Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten. — Wir haben uns ferner die morphologische Differentialdiagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S 677) besprochen. Zwar sind bei E. verrucosa rheumatica Klappenverquellungen und Gewebsodem vielfach beschrieben, wie wir später anzuführen haben (Abschn C, II, b, 3, S 131, Abschn C, II, b, 4 S 140). Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endokarditisformen.

### 2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose. Bevorzugte Schließungsrand und bei den Segelklappen. Die Verquellungen treten umschrieben

oder flächenhaft auf. Bei den ersteren sieht man am Klappenrand kleine glasige Verdickungen in Form langlicher Wülste. Oder der Klappenrand zeigt walzenförmige transparente Auftreibungen, die oberhalb der Klappe liegen. Bei den *Segelklappen*



Abb 40. Weitgehend normales vorderes Mitralsegel. Jedoch zeigen die Sehnenfäden an beiden Seiten Verwachsungen untereinander und Verdickungen. Das hintere Mitralsegel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt grobe Reliefveränderung und Sehnenfadenverwachsungen.

(Abb 40—42) sind die arkadenförmigen und schwimnhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfäden verdickt oder in



Abb 41. Vorderes Mitralsegel 2 Mon. ♀ (Diphtherie und Pneumonie). Ausgeprägte warzenartige seröse Endocarditis am Klappen- und Schließungsrand.

der Verdickung des Klappenrandes aufgegangen und somit praktisch geschwunden. Am Schließungsrand der Segelklappen wölben sich die Klappenabschnitte zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfäden als linsen- oder erbsengroße Warzen mit glatter Oberfläche vor, als wenn die Klappe hier an umschriebenen Stellen



Abb 42 Vorderes Mitralsegel mit bläulicher sklerotischer seröser Endokarditis mit Warzen und Leistenbildung mit Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden. Die Schwimmhäute am Klappenrand sind geschwunden.

Schwimmhäute. Oder der Schließungsrand weist eine Buckelbildung neben der anderen auf mit flachen oder steilen Talern dazwischen und einem nun ganz unregelmäßigen Oberflächenrelief. — Die Sehnenfäden der Segelklappen sind konisch verdickt und zwar beginnend wenige Millimeter bis 1 cm unterhalb des



Abb 43 Aortenklappen mit Verwachsung der Aortencosinussen auf weniger als 1 mm. Der Klappenrand ist noch dünn. Jedoch ist der Schließungsrand ganz unterhalb (III) an den beiden Klappen verdickt. Auf der linken Klappe (links) ist die Schließungsleiste in der Verdickung aufgegangen.

Klappenansatzes. Auch sie sind noch transparent, aber nicht mehr gleichmäßig runden Querschnitts. An der Unterfläche der Segelklappe zeigen die Sehnenfäden II und III Ordnung Bandform und manchmal starke Abplattung. — Bei den Taschenklappen (Abb 43—44) ausgeprägt nur an den Aortenklappen sind

ere Sektor einer Taschen  
verquollen so daß beide  
Oberfläche stets glatt —

Nicht eigentlich zum Formenkreis der serösen F. gehörend aber ungemein häufig oberhalb der 2 Lebensdekade mit dieser kombiniert beobachtet wir eine Verwachsung der Aortenklappencommisuren. Rechnet man auch angedeutete Verwachsungen oder solche von nur 1 mm Ausmaß mit ein so ist jeder zweite Sektionsfall unseres Beobachtungsgutes betroffen. Bei solcher Verwachsung ist der Klappenrand meist kaum oder nur wenig verdickt wie wir auch in früherer Bearbeitung abbildeten (BORMIO 17 Abb 4 u 5 S 649). Wir werden im Abschnitt der chronischen Entzündung (S 149) auf diese Verwachsungen zurückzukommen haben. Ferner verweisen wir auf die F. verrucosa rheumatica (S 126).

Es gibt keine scharfen Grenzen oder Unterschiede zwischen Verquellungen und Sklerosen sondern nur fließende Übergänge. Nach Maßgabe der Dauer des Be-

stehens verlieren die umschriebenen Verquellungen ihre farblose Transparenz erscheinen weißlich oder opak porzellanartig oder eine Spur gelblich. Sie vergrößern sich springen oder wölben sich stärker vor zeigen derbere Konsistenz und stärkere Verdickung. Am Klappenrand der Segelklappen kommt es zu völligem Schwund der Schwimmhäute an umschriebener Stelle oder in längeren Abschnitten ferner zu Wulst oder Knotenbildung. Am Schließungsrand sind die vorgebuckelten Warzen starr die Täler zwischen ihnen manchmal rillenartig tief. Die Taschenklappen lassen dieselben Veränderungen erkennen werden rigid lassen sich nicht mehr einfalten. Die Schließungsleiste ist hart mitunter knorpelartig von manchmal gelblicherem Farbton als die übrige Klappe.

Bezüglich weiterer Einzelheiten verweisen wir auf unsere früheren Darstellungen (BORMIO 15 S 170 u 214). In Unkenntnis des Entwicklungsganges haben wir 1934 diese Formen umschriebener Sklerosen mit der nicht-



Abb 11 Aortenklappe stark verdickt sowohl des freien Klappenrandes wie des Schließungsrandes. Die Klappe (rechts) zeigt Verdickung und Verstellung des Ventils. (A. A. 11)

akuten Verlegung der Blutbahn als Folge von Stoffwechselstörungen annehmen mochten wir die Bezeichnung Makrosklerose da sie dem makroskopischen Bild von Verquellung in Sklerose andeutet aber einmal kausale Genese und ferner Übergang zu Sklerosen nicht Ablauf anderer Entzündungsformen als einer F. offen läßt. Denn — wie wir später sehen werden — braucht sich eine Sklerose nach F. nicht Art Ausschlag Grad und Lokalisation von einer Sklerose nach umschriebener Endocarditis fibrinosa simplex seu rheumatica makroskopisch nicht zu unterscheiden. Dieselben fließenden Übergänge wie zwischen Verquellung und Sklerose bestehen zwischen dieser Sklerose und den leichteren Formen der Endocarditis fibrinosa für das unbewaffnete Auge. Trotz unserer heutigen besseren Kenntnisse bestehen bei der makroskopischen Diagnostik diese Schwierigkeiten fort.

### 3. Mikroskopischer Befund.

Der mikroskopische Befund einer Es geht über den makroskopischen weit hinaus bezüglich fast aller Faktoren. Stets findet man mikroskopisch

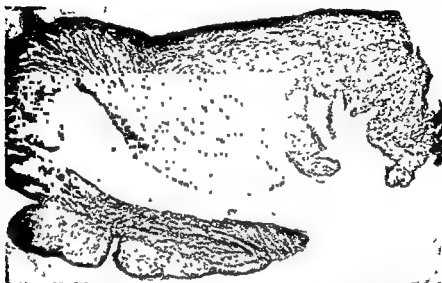


Abb 45 Tricuspidalklappe 1 $\frac{1}{2}$  J 2 (Kehlkopfergruppe) Starke flächenhafte seröse Entzündung der fibrösen Grundschicht des ganzen Schließungsrandes und der abgehenden Sehnenfäden mit deutlichem Kernuntergang. Klein umschriebene warzenartige seröse Endokarditis an der linken Seite des einen Sehnenfadens (oben) und zwei große seröse Warzen am unteren Sehnenfaden (40x)

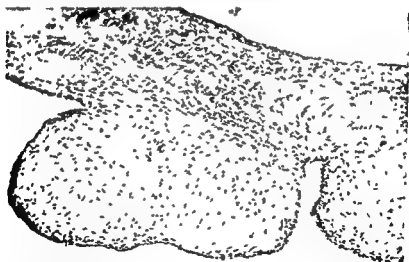


Abb 46 Teilausschnitt mit starker Vergrößerung aus Abb 45. An der Oberfläche der beiden großen Warzen intaktes Endothel. In der Tiefe vielfache Kerndegeneration (Lupe) und Kernschwund (80x)

untersucht, um Testpräparate für die normale Histologie zu gewinnen — und mußten fast alle der Es zurechnen. Damit wollen wir dokumentieren, daß praktisch keine Herzklappe verschont bleibt und oft erst mikroskopisch erkennbaren Veränderungen, die zum Formenkreis der I<sub>2</sub> gehören. Aus diesem Grunde sind makroskopische und mikroskopische Befunde nicht konkordant: entspricht eine umschriebene makroskopische Verquellung nicht einem sondern meist einer Vielheit von mikroskopischen Befunden. Retrospektiv verliert damit die makroskopische Diagnose weiter an Exaktheit.

nutzen wir als ordnendes Prinzip Ausdehnung und Lokalisation an erster Stelle.

Mikroskopisch unterscheiden wir zwischen umschriebener, warzenartiger und weniger umschriebener, flächenhafter Ausdehnung. Erstere tritt nur an der Ober- und Unterfläche der Klappen und Sehnenfäden auf, letztere kommt sowohl an Oberfläche wie in Klappentiefe vor. Die warzenartigen Verdickungen (Abb 45 u 46) zeigen halbkugelige oder mehr walzenförmige Form, springen meist stark über die Oberfläche vor. Sie sind von Endothel überkleidet, das Kern- und Zellausfall oder „Degenerationen“ aufweisen kann, aber nicht muß. Das Innere der Warze zeigt entweder nur Ödem mit Auseinanderdrängung der kollagenen Fasern durch eiweißarme, farberisch nicht oder nur schwach darstellbare vermehrte Grundsubstanz oder Flüssigkeit. Die Bindegewebskerne sind demzufolge



Abb 47 Mitralkl. 2 von 3 (Pylorospasmus)

Kerne und Nekrose der Grundsubstanz erkennbar. Leukozyten oder Lymphocyten fehlen immer, ebenso Fibrin. — Die flächenhaften Verdickungen an der Oberfläche (Abb 47) betreffen größere Abschnitte der oberflächlichen Schichten der Klappen und Sehnenfäden bevorzugt an der Unterfläche der Segel- und Innenfläche der Taschenklappen. Weitere Präduktionsstellen sind besonders die Abgangsstellen der Sehnenfäden, an denen flächenhafte Polster wie Säulen kapitell

Die flac  
im Geg  
abschni  
in der f

falls anfangs unscharf begrenzt, später in ovaler oder kugelförmiger Begrenzung, besonders in der Tiefe von Klappen und Schließungsrand. Bei der ersten Form kommen ungewöhnlich hochgradige Verdickungen großer Klappenabschnitte bis auf das 6—8fache der Norm zur Beobachtung, wie Abb 48 und 49 im Bereich des Schließungsrandes, Abb 5 und 45 im Bereich des Klappenrandes erkennen lassen. Beginn und Lokalisation innerhalb der fibrosen Grundschicht des Sehnenfadenabganges, der auch auf das 3—4fache der Norm verdickt ist, geben Abb 6, 48 und 49, ein fortgeschrittenes Stadium mit fast völligem Kollagenschwund

Veränderungen durch seröse Entzündung hinzu dann erfährt diese alte Angabe eine Ausweitung Der von uns erbrachte Nachweis des intrauterinen Auftretens erscheint uns von besonderer Bedeutung und gestattet nicht mehr eine Grenzziehung des zeitlichen Beginns Diese ungewöhnlich große Häufigkeit hat auch uns Zweifel erweckt an der Berechtigung diese Veränderungen als 'pathologisch' und als 'entzündlicher Genese' anzuerkennen Wir verweisen auf unsere eingehende Begründung früher (BORNG 12 S 669) sowie in Abschn A, II, 1 (S 6) Entscheidend in dieser wichtigen Frage ist die Besonderheit der morphologischen Struktur Die Befundtrias Ödem Desmolyse Hyalinose als Kriterium der von ROSSIE (1933) charakterisierten serösen Entzündung gibt keinen Raum für die differentialdiagnostische Annahme einer einfachen Kreislauf oder

C  
g  
h

vorans wie bei der Herz  
Wir erblicken in diesem  
tigste differentialdiagno

stische Kriterium

Bei Anerkennung dessen ist nun von Bedeutung, daß im Auftreten einer Es auch keine zeitliche Grenze nach oben gesetzt werden kann da wir sie auch in höheren Lebensaltern beobachteten und zwar sowohl allein wie in Gemeinschaft

da ferner bei jeder E granulomatosa (polyposa) frische oder ältere warzenartige Verdickungen einer gleichzeitig bestehenden Es aufzufinden sind, ist die Annahme berechtigt daß hier nicht nur zeitliche sondern kausal und formal genetische Beziehungen vorliegen Wir nehmen darum an daß die Es

1  
-  
C  
zündung sein kann oder ist

Es ist nun noch die weitere Frage zu erheben ob und welche anatomische Folgeerscheinungen welche Es verursachen kann Bei den beginnenden Veränderungen im Stadium der Verquellung sind Folgen weder zu erwarten noch nachweisbar Erst bei gröberen Reliefveränderungen an Klappen und Schließgewebstarre sind Funktionsinsuffizienz des Klappen schon in der müßigen Lage

I  
n  
en  
sich dagegen anatomisch nicht erfassen

Wir haben nun 1936 (BORNG 5) über eine Riffelung des Vorhofendothards berichtet und diese als Zeichen einer bestehenden Mitralklappeninsuffizienz gedeutet und angesprochen Im Laufe unserer neuen Untersuchungen und auf

endgültigen Klärung kommt





Veränderungen durch seröse Entzündung hinzu, dann erfährt diese alte Angabe eine Ausweitung. Der von uns erbrachte Nachweis des intrauterinen Auftretens erscheint uns von besonderer Bedeutung und gestattet nicht mehr eine Grenzziehung des zeitlichen Beginns. Diese ungewöhnlich große Häufigkeit hat auch uns Zweifel erweckt an der Berechtigung, diese Veränderungen als „pathologisch“ und als entzündlicher Genese anzuerkennen. Wir verweisen auf unsere eingehende Begründung früher (BÖHMIG 12, S. 669) sowie in Abschn. A, II, 1 (S. 6). Entscheidend in dieser wichtigen Frage ist die Besonderheit der morphologischen Struktur. Die Befundtrias Ödem-Desmolyse-Hyalinose als Kriterium der von ROSS (1933) charakterisierten serösen Entzündung gibt keinen Raum für die differentialdiagnostische Annahme einer einfachen Kreislauf- oder Gewebswasserstörung oder einer einfachen Degeneration des Klappenbinde-

Unterschied der zeitlichen Aufeinanderfolge das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium

Bei Anerkennung dessen ist nun von Bedeutung, daß im Auftreten einer Es auch keine zeitliche Grenze nach oben gesetzt werden kann, da wir sie auch in höheren Lebensaltern beobachteten und zwar sowohl allein wie in Gemeinschaft

da ferner bei jeder E granulomatosa (polyposa) frische oder ältere warzenartige Verdickungen einer gleichzeitig bestehenden Es aufzufinden sind, ist die Annahme berechtigt, daß hier nicht nur zeitliche, sondern kausal und formal genetische Beziehungen vorliegen. Wir nehmen darum an, daß die Es

1. die erste überhaupt morphologisch faßbare Klappenveränderung darstellt,
2. allen sonstigen Klappenveränderungen zeitlich und örtlich vorausgeht,
3. das morphologische Vorstadium einer jeden weiteren Herzklappenentzündung sein kann oder ist.

Es ist nun noch die weitere Frage zu erheben, ob und welche anatomische Folgeerscheinungen solche Es verursachen kann. Bei den beginnenden Veränderungen im Stadium der Verquellung sind Folgen weder zu erwarten noch nachweisbar. Erst bei groberen Reliefveränderungen an Klappen und Schließungsrand, bei Klappensklerose und dadurch bedingter Gewebstarre sind Funktionsstörungen der Klappe möglich, und zwar eine Insuffizienz des Klappenostiums. Nun sind wir bei allen Herzhöhlen anatomisch in der mißlichen Lage, nur grobere Insuffizienzerscheinungen an einer sekundären Erweiterung der Herzhöhle oder an sekundären Sklerosen des Wandendokards erkennen zu können. Geringere Grade einer Klappeninsuffizienz, wie sie hier zu erwarten sind, lassen sich dagegen anatomisch nicht erfassen.

Wir haben nun 1936 (BÖHMIG 5) über eine „Riffelung des Vorhofendokards“ berichtet und diese als Zeichen einer bestehenden Mitralklappeninsuffizienz

wechselnder Ausdehnung noch vorhanden. Die Basis der Fibrinwarze liegt im ehemaligen Subendothel oder sogar in der nächsten Klappenschicht, in der subendokardialen Schicht. Hier ist das Fibrin von engen abgesplitterten kollagenen oder sogar elastischen Fasern untermischt. Bei Silberimpragnation lassen sich im

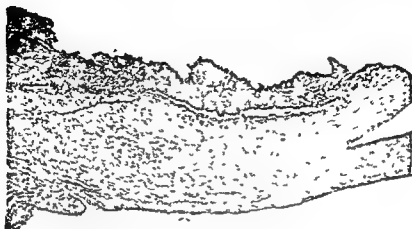


Abb 54 Mitralregel. Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit dickem Fibrinpolster und fraglicher beginnender Vermehrung der Histiocyten (30 ×)

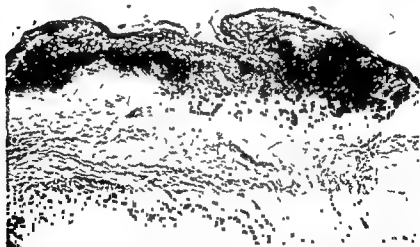


Abb 55 Mitral 4 76 J. ♂ (Hypertonie). Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit befreitendem fibrinösem Insudat unter intaktem Oberflächenendothel bei Azan-Färbung (30 ×)

Bruchstücke solcher nach-  
elastischen Fasern. Jede

man eine gleichartige Fibrin-  
Form eines breiten Fibrin-  
Oberflächenniveau erhebt

Hyalinose, Schwund der Schwimmhaute, Sehnenfadenverdickung Eine Vascularisation fehlt stets, sofern nicht rheumatische Narben vorliegen

### 3. Mikroskopischer Befund.

Bei Beschreibung des mikroskopischen Verhaltens ist zu unterscheiden zwischen vorangegangenen alten Klappenveränderungen und der eigentlichen E v s. Die alten Veränderungen entsprechen den Befunden einer alten Endocarditis serosa mit der wechselnden Zusammensetzung aus Quellungsakrosen in den oberflächlichen und tiefen Klappenschichten oder dem histologischen Bild einer



Abb 53 Mitrals 76 J ♂ (Dickdarmcarcinom) Beginnende Endocarditis verrucosa simplex in Form eines flachen Fibrinbeutes unter dem intakten Oberflächenendothel (links) Warzenartige E v s mit teilweisem Endothelverlust (Mitte und rechts) Geringfügige seröse Entzündung des Subendothels bei intaktem Oberflächenendothel (rechts) Keinerlei Histocytenreaktion an der Basis der fibrinösen Entzündung (40 ×)

E verrucosa rheumatica oder einer E chronica fibrosa. Es läßt sich auch mikroskopisch stets erweisen, daß eine E v s nie eine normale, unveränderte Klappe ergreift

mußten praktisch alle Fälle von E v s als „rezidivierende E“ bezeichnet werden

stehung der  
Wir können  
flächenhafte  
dehnung Die umschriebenen kleinsten Warzen (Abb 13 u 53) bestehen aus  
Fibrin, das bei Azan Färbung intensiv rot erscheint und keine Struktur aufweist  
Auf der Höhe der Warze fehlt das Endothel, an ihren abfallenden Seiten ist es in

wechselnder Ausdehnung  
ehemaligen Subendothel  
endokardialen Schicht

oder sogar elastischen Fasern untermischt. Bei Silberimpragnation lassen sich im



Abb 54 Mitralsegel Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit dickem Fibrinpolster und fraglicher beginnender Vermehrung der Histiocyten (30 x)

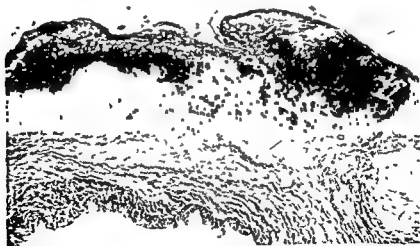


Abb 55 Mitralis 76 J. ♂ (Hypertonie) Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit tiefreichendem fibrinösem Insudat unter intaktem Oberflächenendothel bei Azan-Färbung (30 x)

Fibri  
weise  
zellig  
man eine gleichartige Fibrinablagerung im Subendothel auf größere Strecke in  
Form eines breiten Fibrinbandes, das sich wie ein Beet etwas über das übrige  
Oberflächenniveau erhebt. Das Endothel ist noch intakt oder zeigt Einrisse oder

Bruchstücke solcher nach  
in elastischen Fasern. Jede  
ung (Abb 54 u. 55) erkennt

2 Bei starkerer und anscheinend länger bestehender Keimbefestigung sind alle diese Einzelelemente verstärkt und begleitet von Nekrose und Granulationsgewebe, wie wir es als Befund bei der E chronica ulcero polyposa anführen werden.

### 5. Anatomische Bedeutung

Die E v s ist von alters her ein Stiefkind der anatomischen Forschung gewesen und unter den übrigen Formen der Herzklappenerkrankungen vernachlässigt worden. Sie findet sich meist nur kursorisch erwähnt unter der Einteilung der Endokarditisformen.

Endocarditis verrucosa simplex rheumatica — ASCHOFF (1936) übernimmt die Bezeichnung ZIEGLERs Thromboendocarditis superficialis s simplex (Endocarditis verrucosa recens) von der 60% rheumatischer Natur seien. Diese wie bei KAUFMAN zusammengefaßten beiden

# Endocarditis verrucosa

sekundäre „thrombotic deposits“ auf alten rheumatischen E v  
verr

Lor

in

W

keine E v s, sondern eine E v rheumatica darstellt

offenbar, wie selbstverständlich alte und veraltete Anschauungen übernommen  
und durch Jahrzehnte weitergeschleppt werden, wie wenig neue oder eingehende  
Untersuchungen vorgenommen wurden. In dem angeführten Schrifttum sind  
sowohl die Stellung der E v s wie ihre morphologische und morphogenetische  
Differentialdiagnose zur E verrucosa rheumatica ganz unklar. Erst seit 1936  
wird von HUECK, GROSS und FRIEDBERG, SUARZ LOPEZ, ALLEN und SIROTA  
durch neue Untersuchungen der E  
tischen E die Annahme einer Abs  
verlassen zugunsten einer primär

der kausalen Genese einer Einzelform der E überhaupt steht und fällt mit dem morphologischen Substrat

2 Bei starkerer und anscheinend langer bestehender Keimbefestigung sind alle diese Einzelelemente verstärkt und begleitet von Nekrose und Granulationsgewebe, wie wir es als Befund bei der *E. chronica ulcero-polyposa* anführen werden.

### 5. Anatomische Bedeutung.

Die *E. v.* ist von alters her ein Stiefkind der anatomischen Forschung gewesen und unter den übrigen Formen der Herzklappenerkrankungen vernachlässigt worden. Sie findet sich meist nur cursorisch erwähnt unter der Einteilung der Endokarditisformen

sekundäre „thrombotische“ auf alten rheumatischen Narben darstellt oder „throm-

meh  
muc  
von  
"

Thrombosen und SIROTA (1944) an bei 88 Fällen  
lichen (1—20 Jahre 8 Fälle, 21 bis

von

der

we  
Hi  
Pa  
fu  
va  
aus  
on  
ex  
ter  
nd  
des  
Hu  
keine E v s, sondern eine E v rheumatica darstellt

Di  
die gro  
ihres  
offenbar  
u  
L  
Differentialdiagnose zur E verrucosa rheumatica ganz unklar. Erst seit 1936  
wird von HUECK, GROSS und FRIEDBERG, SUAREZ LOPEZ, ALLEN und SIROTA  
durch neu  
tischen E  
verlassen  
Klappenge  
eindringlic  
größere Re  
der kausal  
E überha



Die in diesen Erscheinungen, nur ein und die Häufigkeit erachten es als Rustzeug diese Frage anzugehen jedoch mit anderen Unterhingen, als es VEIL (1939) getan hat. Zu den morphologischen Fragenkomplexes werden wir unter Hier sei aber wie wir schon frühlogisch an den Herzklappen rheumatische Narben viel häufiger beobachteten als sie dem Kranken selbst oder dem klinischen Arzt aus Anamnese und Befund bekannt sind.

## 2. Makroskopischer Befund.

Klappenabschnitte und besonders der Warzen ist das charakteristische makroskopische Symptom und differentialdiagnostisch entscheidender als Farbe und Beschaffenheit der Warzenoberfläche. Die Farbe der verrucae kann schwanken zwischen farblos grau grau rothlich oder graugelblich. Die Oberfläche kann glatt und glanzend oder rauh sein. Anhaftende Thromben sind selten.

Viel schwieriger sind beginnende oder rezidivierende Fälle einer E v r makroskopisch zu beurteilen. Einmal bekommt der Pathologe beginnende Erkrankungen nur selten zu sehen. Zum andern betreffen auch solche beginnenden Fälle nie „normale verdickte einzelne Warzen sondern nur flach erhabene und oft unscharf begrenzte Beete von mehr braunlicher Farbe am Schließungsrand vor. Auch hier erscheint uns die Transparenz als oft einzige diagnostische Hilfe.

Den alten Beschreibungen der chronischen E v r haben wir nichts hinzu zufügen (Abb 61).

Besondere Erwähnung verdienen auf Grund unserer eigenen Beobachtungen die geringgradigen Verwachsungen, die am häufigsten an den Aortenklappen commissuren und an den Sehnenfäden der Segelklappen vorgefunden werden. Wir haben sie schon oben bei der E serosa (S 108) erwähnt. müssen sie aber hier nochmals anführen wegen Änderungen wenigstens von matische E bezeichnet werden. klappen getrennt aus der Aortenwand entspringen, sieht man in solchen Fällen

henklappen. Die Abtrennwand, die ent Verwachsungsstelle unterscheidet sich nicht in der Dicke von der übrigen Klappe, ist dann scharf. Die Länge der Verwachsung wechselt von einer Andeutung bis zu meh

Verdickung oder Verwachsung der Commissur aufweisen. Nur in den Fällen einer ausgeprägten floriden E v r beobachten wir an denselben Stellen auch glasige, oft erst mit Lupe erkennbare Einzelknötchen — So schwer mit bloßem Auge Verquellungen von Sehnenfäden zu erkennen sind, so leicht ihre stärkeren Verdickungen und Verwachsungen. Sie sind an der Mitrals ebenso häufig wie die Verwachsung der Aortenklappencommissuren, besonders wenn man sie vom



Abb 59 Vorderes und hinteres Mitralsegel mit relativ frischer Endocarditis verrucosa rheumatica. Leicht blutig gefärbte feinste oder knollige Warzen sitzen am Klappen- und Schließungsrand auf und zwischen alten Quellungssklerosen. Mit Lupe sieht man auch kleinste Warzen an einigen Sehnenfäden.

60 Fällen zusammen bei denen makroskopisch am Sektionstisch eine E v r mit



Abb 60 Aortenklappen mit rezidivierender Endocarditis verrucosa rheumatica. Starke wulstige Verdickung sowohl des Klappen- wie des Schließungsrandes mit Schwund des Nodulus Arantii mit Verwachsung und Verdickung der Aortencommissuren. Verdickung auch der Klappenplatte.

Sicherheit oder bei denen die Klappenveränderungen als verdächtig diagnostiziert wurden. Sie betrafen nur 4mal das 10—19, 2mal das 20—29 Lebensjahr, 54mal Lebensalter über 30 Jahre. Interessant erscheint uns daß in unserem Material 8 Fälle mit mikroskopisch gesicherter rezidivierender rheumatischer E im Alter über 70 Jahre vorlagen! In zusätzlich 15 Fällen bestand eine abgelaufene E v r mit aufgepfropfter E verrucosa simplex als Rezidiv. Entsprechend dieser

Altersverteilung lagen mikroskopisch nie „normale“ oder zarte Klappen mit umschriebenen rheumatischen Veränderungen, sondern fast ausnahmslos Klappen mit umschriebener oder flächenhafter Verdickung durch „Quellungssklerose“ am Klappen- oder (bzw. und) Schließungsrand, mit Schwund der Schwimmhäute und Verdickung einzelner Sehnenfäden vor. Bei 24 Fällen bestand makroskopisch eine chronisch rezidivierende rheumatische Endokarditis der Aortenklappen, bei 48 Fällen eine solche der Mitrals, 35mal mit Ostiumstenose bei 3 Fällen eine Untersuchung berichten wir

am Ende des folgenden Abschnitts (S 139)



Abb 61. Vorderes und hinteres Mitralsegel mit schwerster Verunstaltung durch chronisch rezidivierende Endocarditis verrucosa rheumatica. Typische Anoplostenose der Mitrals. Mit Lupe erkennt man in der Tiefe des Knopfloches kleine und kugelige Warzen als Rezidiv.

### 3. Mikroskopischer Befund.

Die von uns hier vorzulegenden Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung von 30 Fällen stehen in Gegensatz zum Schrifttum. Wie wir in den Abschn. A, II, 3 und A, II, 4 (S 23 und 25) darlegten, muß man zwischen echter Warzenbildung im Gewebe = Gewebswarzen und warzenartiger Abscheidungs thrombose aus dem stromenden Blut unterscheiden. Letztere spielt bei der E v r eine ganz untergeordnete Rolle, kommt nur ausnahmsweise vor und hat mit dem eigentlichen „rheumatischen Gewebsschaden“ (KLINGE) nichts zu tun.

Über den mikroskopischen Beginn der E v r sind im Schrifttum die Anschauungen geteilt und unsere eigenen Erfahrungen leider sehr gering. So auch die Frage, wie klein die Zahl der

Aus den letzten 30 Jahren sind schland nur vier Veröffentlichungen morphologischer Befunde bei E v r anführen. Nur bei KLINGE (1931, 1933), LIEBER (1933) und JAFFÉ (1933) werden beginnende oder akute Stadien beschrieben. Wie wir oben in kurzen Auszügen schon wiedergaben (Abschn. C, I, S 108), schildern alle drei Untersucher einfaches Ödem, „Ver- und über Quellungsscherungen bei anoplule







Altersverteilung lagen mikroskopisch beschriebenen rheumatischen Veränderungen mit umschriebener oder flächenhafter Klappen- oder (bzw. und) Schließmuskel- und Verdickung einzelner Sehnenfasern. Mikroskopisch eine chronisch rezidivierende Mitralklappen- bei 48 Fällen eine solche der Aortenklappen bei 4 Fällen eine chronische rheumatische Dreiklappen- und Vierklappenendokarditis. Über die erst durch die aufgedeckten makroskopischen Fehldiagnosen am Ende des folgenden Abschnitts (S. 139)



Abb. 61. Vorderes und hinteres Mitralsegel mit schwerster Verunstaltung durch chronische rezidivierende carditis verrucosa rheumatica. Typische Knopflochstenose der Mitralls. Mit Lupe erkennt man in der Tiefe Knopfloches kleine und wulstige Warzen als Residuen.

### 3. Mikroskopischer Befund.

Die von uns hier vorzulegenden Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung von 30 Fällen stehen in Gegensatz zum Schrifttum. Wie wir in d. Abschn. A II, 3 und A II 4 (S. 23 und 25) darlegten, muß man zwischen echter Warzenbildung im Gewebe = Gewebswarzen und warzenartiger Abscheidung

Letztere spielt bei der Entzündung eine wichtige Rolle vor und hat mit den

Wunden nichts zu tun

Über den histologischen Befund s. S. 139. In der Literatur sind im Schrifttum die An

auch

der

ist

Ver

enge

akute

haben

(Abschn. C, I, S. 108), schildern alle drei Untersucher einfaches Ödem, „Veränderungen und über Quellungserscheinungen basophile

Vergleichen wir vor einer kritischen Stellungnahme hiermit unsere eigenen Befunde. Wir haben — bei Beachtung der oben angeführten Kriterien — nur *akute Rezidive* einer *EVR* histologisch untersuchen können. Unter dem an-



Abb. 64. Mitralis 33 J. ♂ (Rheumatismus). Kombination von Fibrinogen und Fibrinogen. Die rechte Seite zeigt eine beginnende beginnende Endocarditis fibrinosa (Mitte und links) und Fibrinogen (rechts). Die rechte Seite zeigt die Fibrinogen der Histocyten. Typisch = Rheumatismus mit wichtiger Klappenveränderung und zahlreichen Gefäßen (42x).

gegebenen Material von 35 Fällen befanden sich 20 Fälle mit 55 Klappen. Wir beobachteten bei 16 Fällen seröse Entzündung, bei 18 Fällen fibrinöse Entzündung, bei allen 20 Fällen Histocytenwucherung. Die *seröse Entzündung* zeigt



Abb. 65. Starke Vergrößerung eines Teilmassenschnittes von Abb. 64. Beginnend = Fibrinogen. Die rechte Seite zeigt eine beginnende beginnende Endocarditis fibrinosa (Mitte und links) und Fibrinogen (rechts). Die rechte Seite zeigt die Fibrinogen der Histocyten. Typisch = Rheumatismus mit wichtiger Klappenveränderung und zahlreichen Gefäßen (300x).

an Ober- oder auf Klappenp endothel mit Niveau (Abb



zu sein mit der morphologischen Erscheinungsform einer E serosa! Als zweites morphologisches Initialsymptom gelten bei denselben Autoren die mit verschie



Abb 62 Aortenklappe 10 J. ♂ (F. verrucosa rheumatica der Mitrals und Aortenklappen) Sehrer Eitersinlang im Subendothel noch ohne Fibrin (Mitte) oder mit fibrinösem Exsudat (links oben und rechts unten) Deutlich Proliferation der Histiozyten innerhalb der serösen Warzen (39 x)

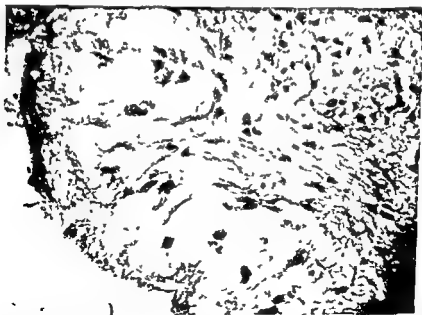


Abb 63 Stark Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 62. Die serösen Warzen lassen deutlich Kern und Faseruntergang wie auch Proliferation der Histiozyten und partiellen Defekt des Oberflächennetzes deutlich erkennen (10 x)

denen Bezeichnungen belegten Veränderungen im Subendothel: homogene Abscheidungen, Fibrin, Fibrinoid, Nekrose

und der Menge des ausgetretenen Fibrins zeigt 1 s ent tan lene azanrote Fibrinwarze an den Seitenflächen einen kleinen ol gr leren Endothelbezug. Im Innern solcher flächenhafter fibrinöser Insudate lcher s kher Fibrinwarzen lassen sich stets Silberfibrillen oder Bruchstücke von el t cher Fasern ganz zu Beginn



Abb 6 Tricuspidalis 34 J ♂ (Rheumatismus) Typisches Rheumakarzinom als flächenhafter teufelbeetartig erhabener erosiver Entzündung in Kombination mit fibrinösem Insudat an d r ganzen Oberfläche der Klappe. Die Lage der zahlreichen d rkwand en Gefäße markiert die ehemalige Grenze zwisch n elastischer Lamelle und Subendothel (30 $\times$ )

gelegentlich auch spärlich Kollagenfasern nachweisen (Abb 24 u 25). Diese Befunde beweisen daß hier ein Gewebsaufruch und nicht etwa eine Fibrinabscheidung aus dem strömenden Blut vorliegt. Wir verweisen hierzu auf unsere früheren Belege (Abschn A II 2 S 15). — Die Berechtigung die *Histiocyten*



Abb 63 Starke Vergrößerung eines Teils aus hatten von Abb 6. Schwund des Oberflächenendothels, oberflächenparalleles interstitielles Fibrin, darunter schollige kräuselartige Fibrinmassen mit völligem Schwund der kollagenen Fasern und Kerne. Weiter in der Tiefe seröse Entzündung mit Histiocytenproliferation. (360 $\times$ )

vermehrung noch als Merkmal akuter rheumatischer Gewebsveränderungen aufzufuhren werden wir später besprechen und zu erbringen haben (s Abschn 5, S 144). Sie wird schon in der serösen Warze (oder der beetartigen serösen Verquellung) gefunden (Abb 27, 62) oder ist häufig die zeitlich letzte der eben genannten Trias und tritt herdförmig und diffus in Erscheinung. Herdförmige

eindrucksvoll  
unter Beweis  
der serösen

Fibrinablagerungen, die sich bei Azan-Färbung intensiv rot färben (Abb. 10–19)

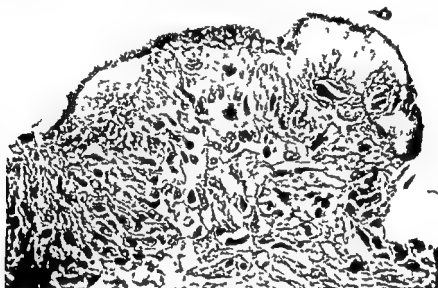


Abb. 18. Starke Vergrößerung eines Teils des Schnitts von Abb. 64. Fibrinwarzen mit noch teilweise erhaltenem Oberflächenendothel, teilweise Aufbruch des fibrinösen Insudates. Mächtige Proliferation der Histocyten, ver-  
einzelter Kernuntergang. (360×)

Das Endothel der Warze ist in solchen beginnenden Stadien stets vorhanden und zeigt nicht mehr oder nicht mehr als seröse Warzen ohne Fibrininsudat. In solchen Stadien können große Anteile des fibrinösen Insudates erhalten sein. In solchen Stadien können große Anteile des fibrinösen Insudates erhalten sein. In solchen Stadien können große Anteile des fibrinösen Insudates erhalten sein.

Die zweite Erscheinungsform erweist sich als kleinflächige, die Endothelzellen zerstört und nur noch an den Seitenflächen der Warze erhalten.

Die Befunde gleichen völlig den durch Endotheluntergang auf von Fibrin über die Klappen der dritten die Fibrinwarze hervor. Sie wurde die Bezeichnung „Pilz“ Recht tragen, da sie wie ein Pilz wie eine Rauchfahne oder Vulkaneruption aus dem Fibrinbeet hervorsticht oder ausbricht (Abb. 69). Nach Ausmaß der vorangegangenen Endothelnekrose

und der Menge des ausgetretenen Fibrins zeigt die so entstandene azanrote Fibrin-  
 masse an den Seitenflächen einen Helligkeitsgrad, der mit der



Abb 67 Tricuspidalis 34 J ♂ (Rheumatismus) Typisches Rheumaleid mit flacher, erhöhter Entzündung in Kombination mit fibrinösem Exsudat an der ganzen Oberfläche der Klappe. Die Lage der zahlreichen dickwandigen Gefäße markiert die ehemalige Grenze zwischen elastisch und Subendothel (90 x)

gelegentlich auch spärlich kollagenfasern nachweisen (Abb 24 u 25). Diese Befunde beweisen, daß hier ein Gewebsaufriss und nicht etwa eine Fibrinabscheidung aus dem stromenden Blut vorliegt. Wir verweisen hierzu auf unsere früheren Belege (Abschn A II 2 S 15). — Die Berechtigung die *Histiocyten*



Abb 68 Starke Verdickung eines Teilschnittes von Abb 67. Schwund des Oberflächenendothels, oberflächennaher Interstitium des Fibrins, darunter schollige, grüngelbe Fibrinmassen mit völligem Schwund der kollagenen Fasern und Kerne. Weiter in der Tiefe seröse Entzündung mit Histiocytenproliferation. (360 x)

ucherung noch als Merkmal akuter rheumatischer Gewebsveränderungen aufzuföhren werden wir später besprechen und zu erbringen haben (s. Abschn A II S 144). Sie wird schon in der serösen Warze (oder der bectartigen serösen Verruquellung) gefunden (Abb 27, 62) oder ist häufig die zeitlich letzte der eben genannten Trias und tritt herdförmig und diffus in Erscheinung. Herdförmige

Histiocytenwucherung findet sich an der Basis von flachenhaften Fibrinbeeten oder umschriebenen Fibrinwarzen am fibrose Schicht, seltener unabhängig v endothel (Abb 66, 68) Im wesentl noch erhaltenen und generativen Rest des Subendothels und dem von dem fibrinösen Insudat nicht betroffenen subendokardialen Gewebe auszugehen Hier bilden sich die eigentümlich polygonalen, oft rhombischen oder sternförmigen großkernigen und protoplasmareichen Zellen, die durch Fortsätze netzartig miteinander verbunden sind Nach anfänglich unregelmäßiger und ungeordneter Lagerung rücken sie bei zunehmender Vermehrung eng zusammen, richten sich senkrecht zur Klappenoberfläche und zeigen die bekannte „Palisadenstellung“



Ihr Einwachsen in die Basis des fi  
Fallen deutlich zu erkennen Auße  
eine diffuse Histiocytenwucherung  
meist nur in wenigen Einzelzellen auf so wie erwähnt im Innern einer serösen  
oder serofibr  
benachbart

Die eber  
tischen Rezidiv läßt in unserem Material folgende Beziehungen untereinander  
erkennen Mit den oben angeführten Ausnahmen kommen alle drei Erscheinungs  
formen Verruca serosa, Verruca fibrinosa und Histiocytenwucherung bei allen  
betroffenen Klappen gemeinsam, aber ganz wechselnd in den verschiedenen  
Klappenabschnitten einzeln oder örtlich getrennt vor Da wir stets von jeder  
Herzklappe mehrere und verschiedene Teilstücke untersuchten, finden wir be  
sonnensweise in einem Klappenschnitt an der Oberfläche des verdickten Klappen

einen Fall mehr die serosa, in einem  
mehr die Histiocytenproliferationen

Die Grenzziehung zwischen den eben beschriebenen Befunden des akuten rheumatischen Rezidivs zur nunmehr anzuführenden *Endocarditis verrucosa rheumatica chronica* ist natürlich individuell verschieden und insoweit willkürlich. Wir selbst haben uns bei dieser Entscheidung nach dem Auftreten von Zeichen der Degeneration und Organisation gerichtet. Im Vordergrund stehen hierbei offensichtlich sekundäre Veränderungen des Fibrins und proliferative wie degenerative, ebenfalls sekundäre Veränderungen des Bindegewebes. Das Fibrin in seinen beiden Erscheinungsformen als flächenhaftes subendotheliales Insudat und als Fibrinwarze wechselt in seiner farberischen Darstellbarkeit bei beginnender und anscheinend kurzfristiger Insudation gibt die Azan-Färbung leuchtend zinnoberrote Farbtöne und homogene Beschaffenheit. Bei größerer Warzenbildung und anscheinend älter Insudatbildung wechselt die Azan-Färbung in Carmuinitrot oder Violett mit Wolkenbildung oder Farbflecken. Das Fibrin wechselt außerdem in seinem strukturellen Verhalten. Die zunächst strukturlosen amorphen und außerordentlich dichten lichtbrechenden Massen erscheinen weniger dicht und werden körnig. So ähneln sie zusammengeballten Blutplättchen, als welche dieses Material von so zahlreichen Voruntersuchern angesprochen wurde. Es gleicht mit seiner abgewandelten Farbbarkeit auch dem vielfach beschriebenen „Fibrinoid“ oder der „Fibrinoiden Nekrose“. Wir haben es ebenso beurteilt, bis wir im Laufe unserer Untersuchungen erkannten, daß hier Abwandlungen sekundäre Stadien, nekrobiotische Veränderungen echten Fibrins vorliegen. Daß solche nicht nur eintreten können, sondern müssen, wissen wir von jedem fibrinösen Exsudat. Der Vorgang eines allmählichen Fibrinverfalls bedarf also gar keiner besonderen Erklärung. Wir wissen nur bislang nichts über Zeit und Dauer, wenig über die chemischen Zerfallsfaktoren und die Beziehungen zum Hyalin. Wie wir schon bei der *Endocarditis verrucosa simplex* (Wehr (II a S. 118)) beobachteten und darlegten, scheint solches fibrinöses Insudat auch bei der E v r selbst lange reaktionslos bestehen zu können und ferner lange keine Reaktion am angrenzenden Bindegewebe auszulösen. Jedoch falls finden wir auch bei der E v r subendotheliale Fibrinwarze oder Fibrinwarzen noch ohne bestehende Histiozytenwucherung trotz beginnenden Fibrinverfalls. Hier entstehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten, da auf alter Rheumakarde sich ebenfalls eine auf teleomorphische E v r wie eine E v simplex entwickeln kann, wie wir oben (Wehr (II b S. 120)) anführten. Das Vorhandensein oder Fehlen einer akuten zeitlichen Reaktion nur andeutenden Wucherung von Histiozyten ist für uns das entscheidende Kriterium. Wir haben auf Grund der mikroskopischen Befunde einige makroskopisch als rezidivierende E v r diagnostizierte Fälle aus dieser Gruppe herausgenommen und in die Gruppe der E v simplex auf alter Rheumakarde einreihen müssen. — Als zweiten Probel im Fibrin beobachteten wir eine Präsenz von fibrinösen Inzudaten durch Histiozyten am Insudatrand oder durch die beschriebene Histiozyteninwanderung. Damit ist dann der lokale Organismus eingeleitet, dem auf Grund der im subendothelialen fibrinösen Insudat und in der Fibrinwarze erstatten gebildeten Substanzen eine Vermehrung klonaler Fasern folgen kann. Bezüglich der Entwicklung eines verknäuelten abgelagerten Fibrins in Hyalin verweisen wir auf unsere Beschreibung in Abt. A, IV 1 S. 52.

Wir haben oben hervorgehoben, daß bislang akute rheumatische Veränderungen von Pathologen an einer unveränderten Herzklappe erst beobachtet und demnach nicht beobachtet wurden, daß alle bisher untersuchten Fälle von akuter E v r vorher veränderte und daher histologisch veränderte Herzklappen betrafen. Eine wichtige Folge dieser Tatsache ist die Einsicht, daß in der Verlaufsphase der E v r eine

vorangegangenen beim akuten rheumatischen Rezidiv schon vorhandenen Klappenveränderungen. Sind sie Folge einer E serosa allein oder alte Rheum narben allein oder Folge einer Mischung beider? Wie groß die Schwierigkeiten sind haben wir in großer Reihenuntersuchung an den Segelklappen 1934 (BOHMIC und KRICKFBERG) dargelegt. Auf Grund unserer neuen Untersuchungen müssen wir unser damaliges Ergebnis dahingehend korrigieren daß ein Teil der Veränderungen der E serosa zuzurechnen ist ein weiterer Teil heute als Pneuma narbe zu gelten hat. Diese Korrektur mindert aber auch heute noch keineswegs die oft großen morphologischen Schwierigkeiten solcher Differential diagnose und läßt für jeden kritischen Beobachter einen wechselnden Prozentsatz von



Abb. 149

Fallen übrig bei dem eine sichere Entscheidung hierauf bei der Darstellung der E chronica für hier vorliegenden 35 Fälle von akuter E

der das =

ogli  
149) z  
ma  
faden  
kl  
der  
P  
sk

neten Falle war das Vorhandensein von keinem unserer Fälle! Sie waren auch bei 2 Lebensleide vorhanden die wir zuheben daß solche Herzkla ppengefäße pr

### Histiocytenwucherung gefunden

Wie oben schon ausgeführt (Abschn A III 3 S 40) entdeckt man mikro

Grundschrift erhaltene elastische Lamelle und außerhalb dieser — Quellung  
das nun wie eine Isolierschicht zwischen

polyposa (S 176) ausführen spielt die rheuma  
tische Klappennarbe formalgenetisch eine große Rolle bei der Entstehung der  
chronischen bakteriellen E So ist gegeben daß sich Übergänge zwischen F v r  
beginnt mit der Ansiedlung von  
Makroskopisch lassen sich solche  
sind sie nur dann eindeutig zu  
begen Dann finden sich an der  
neuartige oder wolkige Bakterien

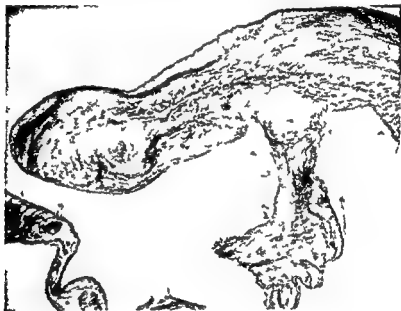
haufen und Degeneration oder Nekrose des Fibrins Ferner mischen sich mit  
Bakterien in wechselnder Stärke intakte und zerfallene Leukocyten und an der  
Oberfläche außerdem Blutplättchen und Abscheidungsfibrin in hauchdünnen  
Lagen Alle später nachfolgenden Veränderungen werden bei der F ulcero  
polyposa beschrieben In unserem Material von 30 mikroskopisch untersuchten  
Fällen ergab die Klappenhistologie 2mal typisches Rheumarezi liv mit Bakterien  
kolonien innerhalb der Fibrinbeete einmal alte Rheumanaarbe mit F verrucosa  
hang erscheint  
rezi livieren ler  
F v r und nur bei positivem bakteriologischem Klappenbefund beob



vorangegangenen beim akuten rheumatischen Perikard schon vorhandenen Klappenveränderungen. Sind sie Folge einer E. serosa allein oder alte Rheumaknarben allein oder Folge einer Mischung beider? Wie groß die Schwierigkeiten

1934 (Bonn)  
ungen müssen

Teil der Veränderungen der E. serosa zuzurechnen ist ein weiterer Teil heute als Rheumaknarbe zu gelten hat. Diese Korrektur meint aber auch heute noch keineswegs die oft großen morphologischen Schwierigkeiten solcher Differentialdiagnose und läßt für jeden kritischen Beobachter einen wechselnden Prozentsatz von



neten Fälle war das  
keinem unserer Fälle! Sie waren auch bei den wenigen jugendlichen Fällen der 2 Lebensdekade vorhanden die wir untersuchen konnten. Dabei ist hervorzuheben daß solche Herzklappengefäße praktisch nur an den Segelklappen und hier auch nur teilweise makroskopisch erkennbar sind. Wir haben bei 30 Fällen von F. v. r. in nur 20 Fällen makroskopisch jedoch in allen Fällen an Segel- und Taschenklappen mikroskopisch Gefäße gefunden.

suchten Commissuren — wesentlichen Veränderungen —  
 hafte Verwachsung  
 abwärts davon mit  
 Vermehrung kollagener Fasern im Subendothel, praktisch unveränderte elastische  
 Lamelle 2 Dieselben Veränderungen von Endothel und Subendothel, aber

#### Histiocytenwucherung gefunden

Wie oben schon ausgeführt (Abschn A, III, 3, S 40), entdeckt man mikroskopisch viel häufiger als makroskopisch erwartet *Sehnensadenverwachsungen*. Nur

Grundsicht, erhaltene elastische Lamelle und — außerhalb dieser — Quellungsklerose des ehemaligen Subendothels, das nun wie eine Isolierschicht zwischen den Einzelfäden liegt

Wir  
 tische  
 chronisch  
 und E

Bakterien auf und in dem fibrinösen Insudat. Makroskopisch lassen sich solche Übergänge nicht entscheiden. Mikroskopisch sind sie nur dann eindeutig zu klären, wenn stärkere Keimbefestungen vorliegen. Dann finden sich an der Oberfläche oder in der Tiefe des Fibrins kolonieartige oder wolkige Bakterienhaufen und Degeneration oder Nekrose des Fibrins. Ferner mischen sich mit Bakterien in wechselnder Stärke intakte und zerfallene Leukocyten und an der Oberfläche außerdem Blutplättchen und Abscheidungsfibrin in hauchdünnen Lagen. Alle später nachfolgenden Veränderungen werden bei der E. ulcerosa polyposa beschrieben. In unserem Material von 30 mikroskopisch untersuchten Fällen ergab die Klappenhistologie 2mal typisches Rheumarezidiv mit Bakterienkolonien innerhalb der Fibrinbeete einmal alte Rheumnarbe mit E. verrucosa simplex und Kokkenhaufen. Diese 3 Fälle hatten wir makroskopisch als einfache, keimfreie Rheumarezidive angesprochen. — In diesem Zusammenhang erscheint uns von Bedeutung, daß wir *Embolien* nur in 11 Fällen nur bei rezidivierender E. v. r. und nur bei positivem bakteriologischem Klappenbefund beobachtet

konnten! — Außer der Kombination von alter Rheumanarbe mit beginnender E ulcero polyposa kamen in unserem Material auch 15 Fälle zur Beobachtung (nach der makroskopischen Diagnose) mit Zusammentreffen von E verrucosus simplex auf E ulcero polyposa. Sie betrafen nur Kranke über 40 Jahre in der 3. Phase der Erkrankung. Die mikroskopische Untersuchung deckte die Diagnose auf. Wir makroskopisch als rheumatisches Rezidiv fehlendiagnostizierten. Von Interesse ist unter diesen ein Fall einer rezidivierenden rheumatischen Dreiklappenendokarditis mit rheumatischem E ulcero polyposa und E verrucosus simplex auf E ulcero polyposa. Als

solches vermuten ließ

#### 4 Bakteriologischer Befund

Die neuere Geschichte der Bakteriologie der E v r findet in Abschn C IV 2 (S 159) ihre Darstellung. Wir haben hier nur anzuführen unter welchen Bedingungen es zur Keimbeseidlung einer E v r kommen kann. Angaben wie oft wir eine solche in unserem Material angetroffen haben, müssen wir leider weglassen wegen der Häufigkeit agonalen Keimbeseidlung, die wir bei 43 bakteriologisch untersuchten Fällen feststellten. In 4 Fällen beobachteten wir eine aufgepfropfte E ulcero polyposa mit positivem Bakterienbefund. Wir müssen auch hier auf Abschn B II 1 S 84 C VI 3 S 208 verweisen. Schon aus unserer bisherigen Erfahrung ist es bekannt, wie solche bakterielle Infektion bei dieser Erkrankung zustande kommen kann. Nur eine im akuten Stadium auftretende zusätzliche Bakteriämie kann nach Aufbruch eines fibrinösen Insudates über die Klappenoberfläche oder nach Bildung einer Fibrinwarze zur Keimbeseidlung an dieser Stelle führen.

In diesem Zusammenhang mochten wir noch folgende Beobachtungen anführen: nach LAWS und LEVINE (1933) wurde bei 148 Fällen von rheumatischer Herzerkrankung in 43 Fällen = 29% als Todesursache eine bakterielle Infektion festgestellt. nach DOCK (1946) starben von Trägern rheumatischer Herzklappenveränderungen 20—30% an E lenta.

#### 5 Anatomische Bedeutung

In dem komplexen biologischen Geschehen rheumatischer Erkrankung überwiegt die Bedeutung der anatomischen Veränderungen der Herzklappen. steht und fällt die anatomische Bedeutung mit einer möglichst eingehenden morphologischen Analyse. Nach den

Untersuchungen von den Amerikanern CLARK (1936/37) und seinen Mitarbeitern vorgelegt, ist das Ergebnis von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Kenntnis dieser Befunde ist

in 50 Fällen  
8 Fälle  
= Cha  
von 81 f  
matory  
(S 11)

Some small vegetations consist chiefly of fibrin. It is found deep within the substance of the leaflet apart from vegetations. It seen as a coagulate exudate and not a product of tissue disintegration. When the fibrin passes through the endothelium platelets may accumulate upon it. A fibrin thrombus is distinguished from this hyaline material by its tendency to stain blue (100) — KLEIN (1127) beobachtete bei seinen Leichen Blöcke, die 3 mm identisch ähnlich, nur in feinkörniger Struktur. Die Klappenveränderung waren Zellwucherungen und im Klappengewebe gingen nach Grad und Art weit über die hinaus, was in der Klinik erforderlich ist, und können nicht anders denn als produktive Entzündung betrachtet werden. Daß auch der ex-

uncharakteristisch entzündliche infiltrat ausser

nuc  
vuh  
ver  
Lyr  
ges

weiter in der  
mble gelöst o  
von TALA  
wie klinische  
mische Fnt

von throm  
bildung des  
hmen sind  
rugschluß  
Bild bei herr  
I der 4 hä

unspezifisch wie als Immunitätsreaktion aufgefaßt. Das Auftreten der Herde

h. lenta bei der h. v. i. keine Warzenmembranose, sondern Verwachsung. Später schließt sich an

h. lenta bezeichnet wird, was ganz und gar nicht der Fall ist (b. 11) Unter Bezug auf LIEBER

collagen formation.

Schließungslinie auftreten und später wiederholt sich das, was an anatomical and  
der Klappen verschoben und neugebildeten Schließungslinien that anatomical and

h. können wir  
Versteifung

**Pneumatismus** Nach ihrer Feststellung ist die sog. *commensural agglutination* the most conspicuous gross lesion bei E v r Ihre in 6 Gruppen eingeteilten Fälle zeigen mikroskopisch Zunahme der Capillaren perivascularäre Infiltrate Vernarbung und bei längerer Erkrankung auch muskelehaltige Gefäße. Das erscheinen jedoch weder Abbildungen noch Beschreibung beweiskräftig für das Vorliegen sicherer rheumatischer Entzündung. — CLAWSON (1940) bringt eine Analyse von 796 Fällen. Er tritt in Gegensatz zu seinen früheren Arbeiten mit BELL (s. dort) daß die Infektion der Herzklappe sowohl vom Blutstrom wie von den Kranzgefäßen aus erfolgt daß die Entzündung primär proliferativen Charakter zeigt außerdem eine hyaline Substanz vorkommt. — HALL und ANDERSON (1943) weisen auf die Schwächen der makroskopischen Herzklappendiagnostik hin. Sie fanden mikroskopisch in über 90% rheumatische Narben im Herzen die makroskopisch als nicht rheumatisch angesprochen werden mußten und bei denen auch anamnästisch kein Anhalt für Rheuma bestand. — Die Untersuchungen von KOLETSKY (1946) an 100 Herzen über die Vascularisation der Segelklappen, as a stigma of rheumatic heart disease haben wir in Abschn. A. III 5 (S. 45) schon referiert. — Im amerikanischen Schrifttum finden sich zahlreiche statistische und anatomische Angaben über rheumatische Herzklappenentzündung im Alter (CLAWSON 1940 und LINGG 1943 ROSENTHAL und FRIGG 1947 ECCLESTON 1947 BAKER und WISGRAVE 1947, KATZMAN und POLLAKOFF 1950 SPRAGUE und CARMICHAEL 1950) SPRAGUE und CARMICHAEL (1950) berichten über nicht weniger als 10% Sektionsvergebnisse von Kranken über 50 Jahre. Auffallend war der geringe Prozentsatz von Fällen mit sicherer oder klassischer rheumatischer Anamnese oder rheumatischer Erkrankung in der Jugend. Als makroskopische Kriterien galten Verkürzung Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden Klappenvascularisation und Einrollen des Klappenrandes Verwachsung der Aortenklappencommisuren Fleckung des Vorhofendokards links eventuell typische Warzen und Aschmannsche Knoten im Myokard. Die Gruppe mit mehreren anatomischen Rheumaknoten ergab 10,59%, die mit wahrscheinlichem Anzeichen 16,18% der Fälle, so daß im ganzen 26,77% der Sektionsfälle mit Anzeichen einer rheumatischen Herzerkrankung vorlagen. — Im Schrifttum der neueren Zeit finden sich wenige Einzelangaben über das Vorkommen rheumatischer Herz- oder Herzklappenerkrankung im hohen Alter. Obduktionsbefunde von Kranken zwischen 70 bis 80 Jahren haben CABOT 1926 (3 Fälle) DE GRAFF und LINGG 1933 (6 Fälle) WATTE und BLAND 1941 (3 Fälle) KATZMAN und POLLAKOFF 1950 (11 Fälle) mitgeteilt. Allerdings scheinen die Autoren E v simplex und E v rheumatica beim Reizidiv nicht unterschieden zu haben.

Dieser Auszug der Befunde und Ergebnisse verdeutlicht die großen Unterschiede der Beobachtungen wie die nicht minder großen Unstimmigkeiten in der Deutung der Pathogenese der E v r auf die wir oben schon hinwiesen (S. 23). Wir mochten uns bemühen die kritische Auswertung zu gliedern nach Morphogenese und Bedeutung der verrucae sowie Morphogenese und Ausbreitung der E v r.

**1 Morphogenese und Bedeutung der verrucae bei der E v r** So alt Beobachtung und charakterisierende Namengebung der rheumatischen Endocarditis als einer mit Warzenbildung einhergehenden Herzklappenerkrankung sind solange ist der Entstehungsmodus dieser Warzen unklar geblieben oder falsch beurteilt worden. Die reinliche Trennung von Gewebswarze und Abscheidungsthrombus in morphogenetischer zeitlicher und begrifflicher Beziehung unterblieb wie wir oben ausführten (S. 23). Sie unterblieb obwohl schon die klassischen Beschreibungen von KÖNIGER (1903) und die Handbuchdarstellung von RIBBERT (1924) die innergeweblichen Abscheidungen und Änderungen der Grundsubstanz eingehend schilderten. Schon 1926 haben CLAWSON BELL und HARTZELL klar herausgestellt und vorzüglich abgeklärt daß ein exsudativer Prozeß mit serösem und später coaguliertem Exsudat in der Klappensubstanz vorliegt und erst sekundär sich zur Klappenoberfläche hin entwickelt. Ebenso erkannte TALALAJEW schon 1929 klar als erstes Stadium exsudative Veränderungen im Gewebe mit Verquellung. Später wurden die als Verrucae Fibrinoid Hyalin eosinophile Degeneration an der Klappenoberfläche beschriebenen Bezirke allein in den Vordergrund gerückt und unter ihrer bevorzugten Bewertung diese älteren Befunde und Ergebnisse vergessen. Es waren dann KLENGE (1931—1933) und seine Schule die auch für diese sekundären Veränderungen einmal die Bezeichnung Verquellung

benutzten und sprechen Zum bezirken  
in das akute S als erste  
zellen sowie einer Wucherung der ortsansässigen Gewebszellen: (KLINGE S 48) KLINGE erkennt im akuten Stadium weiterhin das Vorkommen von Wander  
Gewebswarzen und Thrombuswarzen an (S 347) Starker bei dem Gefäßrheuma-  
tismus betont und begründet er die wechselnden Übergänge der Entwicklungs-  
stadien starker bei dem Klappenrheumatismus die Unmöglichkeit eine scharfe  
Grenze zwischen den einzelnen Formen der E zu ziehen Auf Grund unserer  
eigenen Untersuchungen erscheint es uns geboten

1 die Stadiengrenzen wieder aufzurichten

2 die Thrombuswarze nicht nur aus dem akuten Stadium sondern aus dem  
Formenkreis der E v r ganz zu streichen und

3 durch Vergleich mit anderen E Formen nach der Bedeutung der Gewebs-  
warzen in der Morphogenese der E v r zu fragen

Wir glauben über ausreichende histologische Belege und Schrifttum zu ver-  
fügen daß bei der E v r im 1 Warzenstadium eine seröse Entzündung gleicher  
Art vorliegt wie wir sie als E serosa angeboren in den ersten Lebensmonaten  
und jahren angetroffen und beschrieben haben ohne daß hierbei anamnestiche  
klinische oder anatomische Beziehungen zum Rheumatismus erkennbar waren  
Wir können weiter durch eigene histologische Befunde wie Schrifttumsnachweise  
(S 140) aufzeigen daß im 2 Warzenstadium eine fibrinöse Entzündung gleicher  
Morphologie auftritt wie sie als E verrucosa simplex von uns gekennzeichnet  
wurde wie wir sie auch später bei der E granulomatosa polyposa antreffen  
werden Nach unserer Anschauung sind demnach 1 und 2 Warzenstadium  
zwar dem akuten exsudativen Stadium nach TALALAJEW zuzurechnen aber  
vielleicht besser als akutes insudatives Stadium zu bezeichnen Wohl sind diese  
2 Warzenstadien als charakteristisch für rheumatische E nicht aber als spe-  
zifisch anzuerkennen Denn das 1 Warzenstadium finden wir auch bei zahl-  
reichen Kleinstkindern und Jugendlichen das 2 Warzenstadium im Gefolge  
zehrender Krankheiten bei alten Leuten Folglich sind Warzenstadium 1 und 2  
seröse und fibrinöse Entzündung = Endocarditis serosa et fibrinosa nur akute  
Durchgangsstadien der rheumatischen Erkrankung und der E v r und die o noch  
nicht selbst Erit das Hin kommen des proliferativen Stadiums gestaltet die  
Diagnose und entscheidet das Vorliegen einer rheumatischen E Unser Ergelm ist  
also daß erst diese morphologische Symptomentrias als Beweis einer E v r  
gelten kann Dies hat die rheumatische Entzündung gemein mit allen übrigen  
Granulomatosen

2 Morphogenese und Ausbreitung der E v r Wenn nach unseren Befunden die  
seröse und die fibrinöse Warze als unspezifische Vorstadien der für den rheuma-  
tischen Gewebeschaden (KLINGE) spezifischen Histiocytenwucherung zu gelten  
haben dann beginnt die eigentliche Morphogenese der rheumatischen Entzündung  
erst mit dieser Zellreaktion Dinn zwingt die von uns als wichtig erachtete Grenz-  
ziehung zwischen den Stadien zur Annahme eines zusätzlichen Reizfaktors der  
bei der E v r für das Auftreten der Histiocytenwucherung verantwortlich zu  
machen ist und der in Gegensatz hierzu bei der E serosa und E verrucosa  
simplex fehlt Bis zum Stadium proliferativum können die auslösenden Fak-  
toren gleicher Art sein Erst dieses Stadium stellt den Wendepunkt dar leitet  
ein und unterhält Histiocytenwucherungen die — wie KRISCHNER (1927) hervor-  
hebt — viel ausgedehnter sind als für die Organisation einer Warze erforderlich wäre  
Sie können darum nicht als einfache Organisationserscheinungen gelten Trotzdem  
sind sie überwiegend gebunden an das flächenhafte seröse oder fibrinöse Insul

in dem der obengenannte zusätzliche Reizfaktor zu suchen ist. Bezüglich dieser Lokalisation der wuchernden Histiocyten herrscht im Schrifttum Übereinstimmung. Wir sehen darin einen Hinweis, daß die auslösenden Ursachen denselben Insudatweg nehmen wie die der serösen und fibrinösen Entzündung. Danach bildet die angeführte morphologische Symptomentrias auch eine morphogenetische Einheit.

Diese aus unseren morphologischen Befunden sich ergebende Auffassung von der Morphogenese der E v r steht in Widerspruch zu den Befunden und Anschauungen des amerikanischen Schrifttums. CLAWSON und BELL (1926), KUGEL und EPSTEIN (1929), GROSS und FRIEDBERG (1937), DARRÉ und ALBOT (1929) schildern sämtlich als Primarstadium eine diffuse Valvulitis mit Infiltraten aus Lymphocyten und Plasmazellen, seltener Granulocyten. Sie beobachteten ferner, daß die cellulare Exsudation (Exs.) und von hier (Exs.) Sie betonen ferner, mehrerer Klappen g!

auch vermehrte Capillarisation der Klappenringe beschrieben, die die Anfänge der Entzündung zur Klappenoberfläche — sekundär die Warzenklappen — ihren eigenen Befunden, sondern zu

allen des deutschen Schrifttums zu erklären? Zunächst mochten wir auf das eben schon angeführte, uns wichtig erscheinende Ergebnis unseres Literaturstudiums hinweisen, daß die Morphogenese der E v r „bis heute und wohl auch zukünftig in ihrem Initialstadium ausschließlich am akuten Rezidiv studiert wurde und werden kann“ (S. 131). Auch die frühesten Stadien einer E v r, die die amerikanischen Autoren untersuchten, zeigten nach ihrer Befundwiedergabe Klappenvascularisation mit dickwandigen Gefäßen so bei CLAWSON, BELL und HARTZELL, bei GROSS und FRIEDBERG. Nach unseren Beobachtungen ist eine vascularisierte Herzklappe niemals ein frühes Stadium einer Klappenentzündung. Der Vorgang unserer

sondern auch die von uns nie beobachtete diffuse Valvulitis. Ferner müssen wir unserem Einwand, daß die amerikanischen Forscher keine Primarstadien untersuchten sondern Rezidive, selbst entgegenhalten, daß auch die deutschen Autoren nur Rezidive untersuchen konnten! Hier kann nur persönlicher Vergleich der histologischen Befunde und spätere vergleichende Forschung eine Klärung bringen, ob Fehldiagnosen oder geographische oder zeitbedingte Unterschiede vorliegen.

Unser Literaturergebnis, daß dem Pathologen und vor allem Histologen ein wirkliches „Primarstadium“ rheumatischer Herzklappenentzündung immer ent-

sicher die Grenze zwischen den einzelnen E-Formen fallen lassen und nur von Grad und Intensitätsunterschieden sprechen. Wir glauben, daß der weiteren Forschung gerade bei der E v r durch solche Grenzverwischung nicht gedient ist.

Wir haben oben (S. 143) der Einteilung von TALALAJEW (1927) beigegeben, daß man beginnt

oder eine Art von Granulationsgewebe vorgefunden, ebenso wenig Anchoresche



**Knoten** Ob auch dies geographisch oder zeitbedingt ist, müssen wir offen lassen. Wir können heute dieses zweite Stadium der Histiocytenvermehrung ebenso wie TALALAJEW (1927) nur als „proliferatives Stadium“ bezeichnen. Wie oben schon angedeutet, verlegen wir die Klappenvascularisation zeitlich in dieses Stadium. In Abschn. A, III, 5 (S. 44) haben wir auf die regelmäßige Zugehörigkeit solcher Herzklappengefäße bei der E v r und ihre dadurch bedingte differentialdiagnostische Bedeutung hingewiesen. Dabei entscheidet nicht der makroskopische Befund, sondern nur die mikroskopische Untersuchung über das Vorhandensein von Blutgefäßen!

Die anatomische Bedeutung der *Verwachsung der Aortencommisuren* hat una lange Zeit große differentialdiagnostische Schwierigkeiten gemacht aus folgenden Gründen: 1. Ihre Häufigkeit ist so groß, ja, das Vorkommen ab Mitte der 20er Jahre fast die Regel, daß es eine Ausnahme bedeutet, wenn man im mittleren Lebensalter nicht wenigstens an einer Aortenklappe solche Brückenbildung zur benachbarten Taschenklappe registrieren muß. Folgen wir der Darstellung und Auffassung von GROSS und SILVERMANN (1937), dann sind alle solche Commisurenverwachsungen Zeichen einer abgelaufenen E v r! Dann hat in Deutschland fast jede Aortenklappe eine rheumatische C durchgemacht. — 2. Als intrale oder frische Veränderungen haben wir bei der mikroskopischen Untersuchung von 52 Aortencommisuren ausschließlich Ödem und seröse Entzündung des Subendothels oder der fibrosen Grundschicht und nie die Zeichen einer E v r gefunden, und dies vorwiegend bei Jugendlichen unter 20 Jahren. Ob auch hierbei geographische Unterschiede vorliegen, können wir nicht beurteilen. Als alte Narbenstadien solcher Verwachsungen beobachten wir in einem Teil der Fälle Zerstörung der Elastica und Gefäße, also Befunde, die durchaus einer rheumatischen Klappenarbe entsprechen. — 3. Aus Häufigkeit und mikroskopischen Befunden wagen wir eine endgültige Entscheidung nicht zu treffen und nehmen vorläufig an, daß die Verwachsung der Aortencommisuren sowohl durch eine E serosa allein wie durch eine E v r zustande kommen kann.

Dieselbe Bedeutung erkennen wir den *Sehnensadenverwachsungen* zu. Auch hier — und beim stetigen Fehlen von Gefäßen in weit höherem Prozentsatz — ist uns der Nachweis ihrer rheumatischen Genese weder früher (1934) noch jetzt gelungen. Für E v r charakteristische Befunde haben wir nur bei floridem Rheumarecidiv und nur klappennah als in continuo übergreifende rheumatische Entzündung angetroffen. Bei der ungewöhnlich großen Häufigkeit solcher Verwachsungen nehmen wir hier mit größerer differentialdiagnostischer Sicherheit als bei den Aortencommisurenverwachsungen an, daß ihre rheumatische Entstehung nur in den Fällen gerechtfertigt erscheint, in denen die zugehörige Segelklappe gleichzeitig sichere rheumatische Narben erkennen läßt.

## 6. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Für Kliniker wie Pathologen gleich wichtig ist die Kenntnis, daß sogar am Sektionstisch nur etwa die Hälfte der Fälle von E v r als Hauptkrankheit gelten kann. Als Beleg bringen wir einige Zahlen unseres Materials. Nach dem makroskopischen Sektionsbefund konnten von 60 Fällen einer E v r folgende als Hauptkrankheit gelten: unter 5 akuten Fällen 4, unter 47 rezidivierenden Fällen 30, unter 9 abgelaufenen Fällen 3, das sind zusammen 37 Fälle. Von den 23 Fällen, bei denen die E v r nur als Begleiterkrankung angesprochen werden konnte, wurde als Hauptkrankheit eingesetzt: 7mal Geschwulste, 9mal Gefäß- und Nierenerkrankung, 3mal Lungenerkrankung usw. Nicht weniger als 14 dieser Fälle gehören zur Gruppe der chronisch rezidivierenden E v r. Daraus geht hervor, daß

sich sowohl eine Kombination so heterogener Erkrankungen wie auch das Wieder aufflackern einer rheumatischen Entzündung während einer Geschwulstbildung usw. nicht ausschließen. Diese Feststellung scheint uns für alle kausalgene tischen Erwägungen beim Phämatismus von Bedeutung.

## 7. Beteiligung anderer Organe

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, die Generalisierung des Rheumatismus oder die Beteiligung der Herzklappen bei den verschiedenen Erscheinungsformen (polyarthritischer, visceraler und peripherer Typ) zu besprechen. Wir verweisen hierzu auf die verschiedenen monographischen Darstellungen von ASCHOFF (1934) GRAEFF (1936), KLINGE (1933) SWIFT (1944) COBURN (1931). Wir beschränken uns hier auf das Herz. Herzmuskel, Herzhaute und Kranzgefäße. Die Frage, ob und in welchem Anmaß sowie in welcher zeitlichen Beziehung eine E v r mit einer *Myocarditis rheumatica* gemeinsam auftritt oder umgekehrt ist, anscheinend noch wenig gestellt und untersucht und noch seltener beantwortet worden.

DEWEZ (1934) und KLINGE (1933) teilen je einen Erkrankungsfall bei 2 und 3/4-jährigen Kindern mit E v r ohne ASCHOFF'sche Knotchen im Myokard mit. KLINGE hebt das als Besonderheit für das Kind hervor, da gerade dieses Alter den visceralen Typ bevorzugt (S. 224). Nach KLINGE'S Darstellung (KLINGE S. 42 f.) sind bei hochfieberhaftem Gelenkrheumatismus in den ersten Wochen im Herzmuskel nur rheumatische Frühinfiltrate und erst ab vierter Woche typische Zellknotchen zu erwarten. Weitere Angaben über zeitliches Zusammentreffen von F und Myocarditis rheumatica haben wir bei KLINGE nicht gefunden. Wichtig erscheint uns, daß TALALAJEW (1929) einen myokardialen Typ beschreibt ohne Klappenveränderungen. — Dagegen beobachteten LIBMAN (1925) in 32%, CLAWSON und BELL (1926) in 78%, GROSS und FRIEDBERG (1936) und GROSS und FRIED (1937) in 21–30% ihrer Fälle von akutem Rezidiv einer einfachen oder mit subakuter bakterieller E kombinierten E v r das Vorkommen von rheumatischen Granulomen im Herzmuskel. COBURN (1931) verzeichnet in den Schemata anamnestischer und klinischer Symptomatologie (S. 32) in frühester Kindheit nur Perikarditis, in der späteren Kindheit bei Erwachsenen und im Alter stets Herzschmerz und Perikarditis. — CLAWSON (1940) beobachtete ASCHOFF Knotchen im Herzmuskel bei akuter E v r in 67%, bei rezidivierender in 56%, bei rheumatischen Vitien in 10–16%. — Alle diese Angaben betreffen bei allen von uns hier angeführten Untersuchern klassische Fälle von akutem oder aktiv chronischem rheumatischem Fieber — also ein ganz anderes Beobachtungsgut, als wir zu beobachten Gelegenheit hatten. Unter unserem neuen mikroskopisch untersuchten Material von 35 Fällen befanden sich a) nur 2 Fälle mit klinischen Zeichen einer Perikarditis, b) nur 9 Fälle mit Rheumatismus in der Anamnese mit Vitium aber ohne klinische Zeichen für Rezidiv. Die c) verbleibenden 24 Fälle waren sämtlich ohne Anamnese oder klinisch rheumatischen Befund oder mit Vitium allein (9 Fälle) und wurden erst bei der makroskopischen oder mikroskopischen Untersuchung entdeckt. Nur die Fälle der Gruppe a) ergaben sämtlich rheumatische Knotchen neben perivaskulären Narben im Myokard. In Gruppe b) konnten wir trotz Untersuchung großer Teilstücke nur bei einem Fall spärliche aber eindeutige Myokardknotchen, aber keine Schwielen finden. Dabei enthält diese Gruppe 5 Fälle mit einer Rheumamanamnese von 5, 6, 8, 10 und 23 Jahren! Ferner befinden sich in dieser Gruppe 3 Fälle mit rezidivierender rheumatischer Dreiklappenendokarditis! Von den Fällen der Gruppe c) zeigten nur 3 Fälle rheumatische Narben. Die Kleinheit dieses Materials ist uns bewußt. Es eignet sich nicht für allgemeine Schlüsse. Es bleibt trotz dieser Einschränkung aber

Knoten. Ob auch dies geographisch oder zeitbedingt ist, müssen wir offen lassen. Wir können heute dieses zweite Stadium der Histocytenvermehrung ebenso wie TALALAJEW (1927) nur als proliferatives Stadium bezeichnen. Wie oben schon angedeutet, verlegen wir die Klappenvascularisation zeitlich in dieses Stadium. In Abschn. A III 5 (S. 44) haben wir auf die regelmäßige Zugehörigkeit solcher Herzkloppengefäße bei der E v r und ihre dadurch bedingte differentialdiagnostische Bedeutung hingewiesen. Dabei entscheidet nicht der makroskopische Befund, sondern nur die mikroskopische Untersuchung über das Vorhandensein von Blutgefäßen!

Die anatomische Bedeutung der Verwachsung der Aortencommissuren hat uns lange Zeit große differentialdiagnostische Schwierigkeiten gemacht aus folgenden Gründen: 1. Ihre Häufigkeit ist so groß, ja das Vorkommen ab Mitte der 20er Jahre fast die Regel, daß es eine Ausnahme bedeutet, wenn man im mittleren Lebensalter nicht wenigstens an einer Aortenklappe solche Brückenbildung zur benachbarten Taschenklappe registrieren muß. Folgen wir der Darstellung und Auffassung von GROSS und SILVERMAN (1937), dann sind alle solche Commissurenverwachsungen Zeichen einer abgelaufenen E v r! Dann hat in Deutschland fast jede Aortenklappe eine rheumatische E durchgemacht. — 2. Als initiale oder frische Veränderungen haben wir bei der mikroskopischen Untersuchung von 12 Aortencommissuren ausschließlich Ödem und seröse Entzündung des Subendothels oder der fibrosen Grundschicht und nie die Zeichen einer E v r gefunden und dies vorwiegend bei Jugendlichen unter 20 Jahren. Ob auch hierbei geographische Unterschiede vorliegen, können wir nicht beurteilen. Als alte Narbenstadien solcher Verwachsungen beobachten wir in einem Teil der Fälle Zerstörung der Elastica und Gefäße, also Befunde, die durchaus einer rheumatischen Klappenarbe entsprechen. — 3. Aus Häufigkeit und mikroskopischen Befunden wagen wir eine endgültige Entscheidung nicht zu treffen und nehmen vorläufig an, daß die Verwachsung der Aortencommissuren sowohl durch eine E serosa allein wie durch eine F v r zustande kommen kann.

Dieselbe Bedeutung erkennen wir den Sehnenfadenverwachsungen zu. Auch hier — und beim stetigen Fehlen von Gefäßen in weit höherem Prozentsatz — ist uns der Nachweis ihrer rheumatischen Genese weder früher (1934) noch jetzt gelungen. Für E v r charakteristische Befunde haben wir nur bei floridem Rheumarezidiv und nur Klappennähe als in continuo übergreifende rheumatische Entzündung angetroffen. Bei der ungewöhnlich großen Häufigkeit solcher Verwachsungen nehmen wir hier mit größerer differentialdiagnostischer Sicherheit als bei den Aortencommissurenverwachsungen an, daß ihre rheumatische Entstehung nur in den Fällen gerechtfertigt erscheint, in denen die zugehörige Segelklappe gleichzeitig sichere rheumatische Narben erkennen läßt.

## 6 Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung

Für Kliniker wie Pathologen gleich wichtig ist die Kenntnis, daß sogar am Sektionsstisch nur etwa die Hälfte der Fälle von E v r als Hauptkrankheit kann. Als Beleg bringen wir einige Zahlen unserer mikroskopischen Sektionsbefunde: Unter 5 akuten unter 9 abgelaufenen Fällen 3, die bei denen die E v r nur als Begleiterkrankung angesprochen werden konnte, wurde als Hauptkrankheit eingesetzt: 7mal Geschwulste, 9mal Gefäß- und Nierenkrankung, 3mal Lungenerkrankung usw. Nicht weniger als 14 dieser Fälle gehören zur Gruppe der chronisch rezidivierenden F v r. Daraus geht hervor, daß

Sie waren stets frei von akuten, chronischen oder narbigen Veränderungen rheumatischer Genese

Embolien bei E v r führten nur selten (S 139) an

### 8. Klinische Bedeutung

Wenn schon der pathologische Anatom Schwierigkeiten hat bei der makroskopischen Diagnose einer rheumatischen Herzklappenarbie bei der makroskopischen Differentialdiagnose der beiden Erscheinungsformen der E. fibrosa und der Abgrenzung einer E. serosa von einer E. verrucosa rheumatica um wieviel schwieriger wird es bei florider rheumatischer und an geringgradigen rheumatischen Herzerkrankungen nach der klinischen Blick über die Häufigkeit und der Pathologie nur dann, wenn er laufend und ausreichend mikroskopisch Klappenuntersuchungen vornimmt. Dem Kliniker wird auch die Mehrzahl der Fälle entgehen, bei denen eine andere Hauptkrankheit als ein Rheuma sich im Vordergrund steht (S 8 146). Auch die anamnestischen Bemerkungen der Klinik versagen hier völlig, wie wir immer wieder im Sektionsaal feststellen können. Kliniker und Pathologen müssen auf Grund unserer laufenden Untersuchungen darum zukünftig bedenken, daß geringfügige auch rezidivierende rheumatische Veränderungen häufiger sind als bisher zum Gemeingut ärztlichen Wissens gehört. In 47 rezenten Fällen einer E v r unserer Materialien blieben klinisch 2 Fälle un erkannt von 47 rezenten Fällen waren 18 klinisch nicht und 26 nur als akutes Vitium erkannt von 8 abgelaufenen Fällen waren 8 klinisch un erkannt 1 Fall als Vitium erkannt. Bei dieser Sachlage ist es bedauerlich, welche Vorstellungen und Irrtümer sich in der klinischen

Spricht E v r selten embolisch der auch ihm no in seiner Einleit Ausdehnung und in der Ausbreitung E v r nicht unter n t autopsisch f rheumatismus in Stellung von Aser Übergang einer E v r verrucosa einer dieser Gruppe bl

Als wichtigste Korrektur dieser klinischen Darstellung erlaube ich mir nun den Hinweis, daß embolische Verschleppung von Klappenmaterial nicht zum Teil der E v r gehört und nur bei sekundärer Bakteriembolie eintritt (S 4 171), daß die E v r klinische Erscheinungen machen kann in Zusammenhang zur E. verrucosa simplex, daß aber die Mehrzahl der ohne Pankarditis einhergehenden E. verrucosa klinisch E. anamnestisch und klinisch stimmt ist.

Bezüglich weiterer Folgerungen für den Kliniker verweisen wir auf die Stellung unserer Gesamtaufassung des Rheumatismus in Abschnitt V (S 275).

## III. Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.).

### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

In Gegensatz zur akuten E v r und E. verrucosa ist die E. chr. eine Erkrankung der nachfolgenden Herzklappenkrankheiten wenigstens bei den ersten 20 Fällen.

charakteristisch für unsere eigenen früheren (BOHMIG und KRUCKENBERG 1933 jetzigen Beobachtungen und besagt, daß diese von uns (1) in Deutschland tomissch gefundenen Rezidive einer E v r ohne Mitbeteiligung des Myokards meist ohne klinische Erscheinungen verlaufen. Wir verweisen hierzu auch unsere früheren Bemerkungen zur gleichen Frage (BOHMIG II S 420, 12, S 61).

Zur Mitbeteiligung des Perikards ergab unser Material nur einmal eine rheumatische Entzündung, keinmal rheumatische Narben oder perikardiale Verwachsungen. Auch dies erscheint uns auffallend. Angaben von COBURN. Dagegen fanden wir in stets flächenhafte, oft erst mikroskopisch Wandendokards im linken Ventrikel. Diese Fasern ohne Kernvermehrung, ohne Histiozyten. Es bestand also ein gewisser Grad von Endokardfibrose, die meist stärker in den Vertiefungen zwischen den Trabekelmuskeln als auf deren Höhe ausgeprägt war. — Hier müssen wir das Vorhofendokard anführen, das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH (1924) MACCALLUM (1924–1925) und von GLAHN (1926) in dem amerikanischen

können. Histologisch finden sich nach VON GLAHN (S 6) „a band of hyalin material direkt unter dem Endothel oder in der elastisch fibrosen Schicht, Fibrin mit „verruca like vegetations“ (S 7) und Histiozyten — also alle morphologischen

Mitralis eine  
1936). Wir ha  
20 Fälle neu r  
nicht doch als  
Wandendokard

Übereinstimmung der Lokalisation an der Vorhofhinterwand und die Histologie. Wir finden im Gegensatz zur rheumatischen Wandendokarditis die Riffelung nicht in kontinuierlichem Zusammenhang mit dem hinteren Mitralsegel sondern getrennt durch unverändertes Wandendokard in wechselndem und oft großem Abstand oberhalb davon (BOHMIG 5 Abb 2–5). Eine „übergreifende“ Entzündung kann danach nicht vorgelegen haben. Dagegen ähnelt der histo

und insoweit unabhängig von einer Mitralsegendokarditis zugrunde gelegen hat

wandstücken unter Mitnahme von Endothel und Muskulatur. — Beobachtung von Längs- und Querschnitten von Ästen der Coronararterien zur Beobachtung von



matische Entzündung  
sungen Auch dies erste  
Angaben von CONNOR  
stets flächenhafte oft

Wandendokarditis im linken Ventrikel Dieses zeigte stark vermehrte kollagene  
fasern ohne Kernvermehrung ohne Histocyten Es bestand also ein gewisser  
Grad von Endokardfibrose die meist starker in den Vertiefungen zwischen den  
Trabekelmuskeln als auf deren Höhe ausgeprägt war — Hier müssen wir das  
Vorhofendokard anführen das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH  
(1924) MACCALLUM (1924)

Schrifttum solche Bedeu-  
tung sein soll Makroskopisch

Furchen mit opaken oder

konnen Histologisch finden sich nach VON GLASS (S. 6) a band of hyalin ma-  
terial direkt unter dem Endothel oder in der elastisch-fibrosen Schicht Fibrin

— histologischen

lockert oder

Ödem und

Jahren nur

zweimal eine so beschaffene Wandendokarditis übergreifend vom hinteren Mitrals-  
segel beobachtet bei Fällen mit klassischem Rheumatismus und Perikarditis Da-  
gegen in

Mitrals

1936)

20 Fälle neu mikroskopisch untersucht zur Frage ob diese Endokarditis  
nicht doch als das Narbenstadium der oben gekennzeichneten rheumatischen  
Wandendokarditis anzusprechen sei Für diese Annahme spricht die teilweise  
Übereinstimmung der Lokalisation an der Vorhofhinterwand und die Histologie  
Wir finden im Gegensatz zur rheumatischen Wandendokarditis die Riffelung

Entzündung kann danach nicht vorgelegen haben Dagegen ähnelt der histo-

fische oder eine rheumatische Wandendokarditis dann aber örtlich begrenzt  
und insoweit unabhängig von einer Mitralsendokarditis zugrunde gelegen hat  
proliferative

n von EVR  
Aber bei der  
cm) Muskel  
ts zahlreich  
achtung vor

Sie waren stets frei von akuten eitrigen lokalisierten Veränderungen rheumatischer Genese.

Embolien bei Exs. führten zu (S. 13) a.)

### 8. Klinische Bedeutung.

Wenn schon der pathologische Anatom Schwierigkeiten hat bei der makroskopischen Diagnose einer rheumatischen Herzklappennarbe bei der makroskopischen Differentialdiagnose der beiden Erscheinungsformen der E. fibrinosa und der Abgrenzung einer Exs. von einer E. verrucosa rheumatica — um wieviel schwieriger ist die klinische Diagnose! So ist es nicht verwunderlich, daß nur bei florider rheumatischer Pankarditis Übereinstimmung besteht zwischen klinischem und anatomischem Befund, daß die weit überwiegende Mehrzahl der geringgradigen rheumatischen Klappenrezidive und rheumatischen Klappen narben der Klinik entgeht. Der Kliniker wird darum nie einen verwertbaren Über-

sicht gewinnen, bei denen eine andere Hauptkrankheit als ein Rheumarezidiv im Vordergrund steht (s. S. 146). Auch die anamnестischen Bemühungen der Klinik versagen hier völlig, wie wir immer wieder im Sektionsaal feststellen können. Kliniker und Pathologen müssen auf Grund unserer laufenden Untersuchungen

## III. Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.).

### 1. Vorkommen und Häufigkeit

In Gegensatz zur akuten Exs. und E. polyposa ist den chronischen und vernarbenden Herzklappenerkrankungen wenig Interesse entgegengebracht worden.



charakteristisch für  
jetztigen Beobachtung  
tomisch gefundenen

meist ohne klinische Erscheinungen verlaufen. Wir verweisen hierzu auch auf unsere früheren Bemerkungen zur gleichen Frage (BONNIG 9 S 420 12 S 684)

Zur Mitbeteiligung des *Perikards* ergab unser Material nur einmal eine rheumatische Entzündung, keinmal rheumatische Narben oder perikardiale Verwachsungen. Auch dies erscheint uns auffallend und an *Cadaveribus* ... Angaben von CORBURN. Dagegen fanden wir in

stets flächenhafte, oft erst mikroskopisch Wandendokards im linken Ventrikel. Dieses zeigte stark vermehrte kollagene Fasern ohne Kernvermehrung ohne Histocyten. Es bestand also ein gewisser Grad von Endokardfibrose, die meist starker in den Vertiefungen zwischen den Trabekelmuskeln als auf deren Höhe ausgeprägt war. — Hier müssen wir das Vorhofendokard anführen, das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH (1924), MACCALLUM (1924, 1925) und von GLAZIER (1926) in dem amerikanischen Schrifttum solche Bedeutung erlangte und in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle von E v r betroffen sein soll. Makroskopisch wurden grät- und plaquesartige Verdickungen mit Furchen mit opaken oder transparenten Beeten beschrieben, die später verkalken können. Histologisch finden sich nach VON GLAZIER (S 6) a band of hyaline material direkt unter dem Endothel oder in der elastisch-fibrosen Schicht. Fibrin

hologischen  
rückelt oder  
Ödem und  
Jahren nur

Mitralis eine von uns sog. *Riffelung des Vorhofendokards* gefunden (BONNIG 5 1936). Wir haben dieser Veränderung weiterhin Aufmerksamkeit geschenkt und 20 Fälle neu mikroskopisch untersucht zur Frage, ob diese Endokardriffelung nicht doch als das Narbenstadium der oben gekennzeichneten rheumatischen Wandendokarditis anzusprechen sei. Für diese Annahme spricht die teilweise

getrennt durch unverändertes Wandendokard in wechselndem und oft großem Abstand oberhalb davon (BONNIG 5 Abb 2—5). Eine übergreifende Entzündung kann danach nicht vorgelegen haben. Dagegen ähnelt der histo-

en von E v r  
Aber bei der  
(1 cm) Muskel  
etc zahlreiche  
achtung vor

Sie waren stets frei von akuten chronischen oder narbigen Veränderungen rheumatischer Genese

Embolien bei E. r. führten wir oben (S. 139) an

### 8 Klinische Bedeutung

Wenn schon der pathologische Anatom Schwierigkeiten hat bei der makroskopischen Diagnose einer rheumatischen Endocarditis — um

So ist es nicht verwunderlich, daß

Übereinstimmung besteht zwischen

klinischem und anatomischem Befund, daß die weit überwiegende Mehrzahl der

Klappenuntersuchungen vornimmt. Dem Chirurgen wird auch die Mehrzahl der

— — — — —

I  
E  
d  
m

auf die Par  
(S. 277)

## III Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.)

### 1 Vorkommen und Häufigkeit

In Gegensatz zur akuten E. r. und E. polyposa ist den klinischen und ver-  
narbten Herzkklappenerkrankungen wenig Interesse entgegengebracht worden

Von den Klinikern ist hier nur FREY (1936), von den Pathologen sind nur kurze Lehrbuchangaben zu nennen. Das ist aus 3 Gründen verwunderlich und zu bedauern. Erstens stellen diese Klappenfibrosen nach unserer Beobachtung und Erfahrung das Gros aller Klappenveränderungen überhaupt dar neben der E se rosa. Zweitens stellen sie unter Beweis, wie ungemein häufig Klappenentzündungen — wenn auch nicht ganz vollständig — ausheilen können. Und drittens hat die allgemeine Unkenntnis über Vorkommen, Häufigkeit und Bedeutung es mit sich gebracht, daß ganz falsche Vorstellungen sowohl über die Reaktionsfähigkeit der Herzklappen wie über ihre Mitbeteiligung bei Allgemeininfektionen entstanden. Am stärksten hat sich das auf die Statistik ausgewirkt, die bis heute diesen Veränderungen nicht Rechnung trägt und darum ein ganz falsches Bild über die Häufigkeit der Herzklappenentzündungen vermittelt. Eine Teilursache hier für liegt in der Schwierigkeit der Grenzziehung sowohl zum „Normalen“ wie zur chronischen E verrucosa rheumatica — für uns seit Jahren auch zu den älteren Differential

über die Häufigkeit einer E chr, und sofern Angaben vorliegen, müssen sie in Zweifel gezogen werden. Allein eine sorgfältige Sektionsdiagnostik kann zukünftig diese Vernachlässigung ausgleichen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bislang in pathologisch anatomischen Schrifttum und auch in den Lehrbuchdarstellungen keine Trennung zwischen E chr und E recurrens einerseits, auch keine solche zwischen E chr und Vitium mit Ostiumstenose oder Ostiuminsuffizienz andererseits durchgeführt wurde — und anatomisch vielleicht auch nicht durchführbar ist. Das hat dazu geführt, die Existenz einer E chr in Frage zu stellen und nur von Klappenarben oder Klappendefekten zu sprechen. Wir werden bei Besprechung der anatomischen Bedeutung hierauf zurückkommen (S. 155).

## 2. Makroskopischer Befund.

Die E chr stellt die größte — — — — — nicht weniger als 118 makroskopisch — — — — — vor liegende Darstellung haben wir — — — — — vor genommen. Wir bezeichnen als — — — — — die makroskopisch mit offensichtlicher Verdickung und nur geringer Klappenverwachsung, ohne Vascularisation mit Sehnenfadenverdickung und Verwachsung einhergehen und keine sicheren Anzeichen rheumatischer Erkrankung bieten. Starke Klappenverwachsungen wie ausgesprochene Ostiumstenosen haben wir der chronischen E verrucosa rheumatica zugerechnet. Frischentzündliche — — — — — oder kleiner Exerescenzen wurden — — — — — Damit ist in kurzen Worten der — — — — — ir graduell von dem Narbenstadium — — — — — Ausgangsform unterschiedet. Von — — — — — allen morphologischen Kriterien ist am charakteristischsten die Verdickung, da — — — — —

platte ist deutlich verdickt, oft (verlängert) — — — — — den Segelklappen sind die einzelnen Segel oft vergrößert und grenzen sich unscharf

gegeneinander ab oder zeigen deutliche Abweichungen  
des Verhaltens der Sehnenfäden sind die einzelnen Taschenklappen  
aber doch gut beweglich. Die Taschenklappen weisen auf  
den Commissuren auf 2—3 mm ohne Verwachsungen  
diesen Stellen. Ihre Schließungsleiste ist deutlich

artige Veränderungen an den Taschenklappen sind selten  
wie sie nie gefunden

Die makroskopische Differentialdiagnose ist schwierig  
von uns als Endokardreaktion bezeichneten Klappenveränderungen  
1934) d. h. den Stadien derselben (Gruppe 1—3 unserer damaligen  
die — nach unserer damaligen Kenntnis und Anschauung

oder als belanglos abgetan werden

Gleiche differentialdiagnostische Schwierigkeiten im makroskopischen  
liegen vor bei der Abgrenzung der *Endocarditis chronica rheumatica*. Auf Grund  
langjährigen Bemühens und unserer heutigen Kenntnis ist auch hier nur eine  
gleitende Diagnose möglich. In Abänderung unserer früheren Ansicht  
lassen sich geringfügige chronische rheumatische Endokardreaktionen  
von nicht rheumatischer Endokardreaktion bzw. Quellungssklerose nicht unterscheiden.  
Stenosen und Klappenveränderungen. Zu dieser Unterscheidung  
haben uns vergleichende mikroskopische Untersuchungen an einer  
Stelle ferner Kontrolle und Vergleich von Anamnese und Klinik geführt.  
Wir verweisen bezüglich der Klappenvascularisation auf unsere Darlegung in Ab-  
schnitt A III (S. 44) und auf unsere Befunde bei der *Endocarditis verrucosa rheumatica*  
(S. 135). Wir haben ferner keine klassische Ostiumstenose der Aorten oder Segel-  
klappen erlebt, bei der diese für rheumatische Genese sprechenden morpho-  
logischen Kriterien nicht vorgelegen hätten. Nur mit Hilfe umfangreicher mikro-  
skopischer Untersuchungen wurde diese Erfahrung gewonnen. Der makro-  
skopische Befund allein reicht für solche Unterscheidung nicht aus.

Auch das *Endocardium* bereitet makroskopische Diagnoseschwierigkeiten. Und  
mal gebt es nur — wie wir bei der mikro-

einer *Endocarditis verrucosa simplex* von einer *Endocarditis ulcerosa polyposa* nicht unterscheiden. Zur Erkennung beginnender Reiz-  
bedarf es oft der Lupe, um kleine Raubigkeiten, matte Beschaffenheit  
umschriebene glatte Verquellungen oder geschwungene Defekte zu entdecken.

Von den Klinikern ist hier nur FREY (1936) von den Pathologen sind nur kurze Lehrbuchangaben zu nennen. Dies ist aus 3 Gründen verwerflich und zu den — wenn auch nicht ganz vollständig — ausheilen können. Und drittens hat die allgemeine Unkenntnis über Vorkommen, Häufigkeit und Bedeutung es mit sich gebracht, daß ganz falsche Vorstellungen sowohl über die Reaktionsfähigkeit der Herzklappen wie über ihre Mitbeteiligung bei Allgemeininfektionen entstanden. Am stärksten hat sich das auf die Statistik ausgewirkt, die bis heute diesen die Häufigkeit für liegende chronischen

Stadien der E. serosa. Eine weitere Schwierigkeit ist oder war in der Differentialdiagnose gegeben zwischen chronischer Entzündung und Degeneration.

Dieser Sachlage nach bietet das Schrifttum keinerlei Unterlage über die Häufigkeit einer E. chr. und sofern Angaben vorliegen, müssen sie in Zweifel gezogen werden. Allein eine sorgfältige Sektionsdiagnostik kann zukünftig diese Vernachlässigung ausgleichen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bislang im pathologisch-anatomischen Schrifttum und auch in den Lehrbuchdarstellungen keine Trennung zwischen E. chr. und E. recurrens einerseits, auch keine solche zwischen E. chr. und Vitium mit Ostiumstenose oder Ostiuminsuffizienz andererseits durchgeführt wurde — und anatomisch vielleicht auch nicht durchführbar ist. Das hat dazu geführt, die Existenz einer E. chr. in Frage zu stellen und nur von Klappenarben oder Klappendefekten zu sprechen. Wir werden bei Besprechung der anatomischen Bedeutung hierauf zurückkommen (S. 151).

## 2 Makroskopischer Befund

Die E. chr. stellt die größte Gruppe unseres Materials dar und umfaßt nicht weniger als 116 makroskopisch diagnostizierte Fälle (— 39,3%). Für die vorliegende Darstellung haben wir folgende Unterscheidung und Abgrenzung vorgenommen. Wir bezeichnen als E. chr. nur solche Klappenveränderungen, die makroskopisch mit offensichtlicher Verdickung und nur geringer Klappenverwachsung ohne Vasularisation mit Sehnenfadenverdickung und Verwachsung einhergehen und keine sicheren Anzeichen rheumatischer Erkrankung bieten. Starke Klappenverwachsungen wie ausgesprochene Ostiumstenosen haben wir der chronischen E. verrucosa rheumatica zugerechnet. Frischentstandene Veränderungen in Form winziger Geschwüre oder kleiner Fokaleszenzen wurden als E. chronica fibrosa recurrens bezeichnet. Damit ist in kurzen Worten der Unterschied von dem Narbenstadium abgegrenzt. Von dieser E. Form haben die Verdrickung, die diesen E. Form von manchen Forschern die Bezeichnung F. fibroplastica (KAYE

den Segelklappen mit runden oder ovalen Ausbuchtungen. Auch die Klappenplatte ist deutlich verdickt, oft verworfen (s. BOHRER 13 Abb. 4–6). An den Segelklappen sind die einzelnen Segel oft vergrößert und grenzen sich unregelmäßig

Gradunterschiede dagegen nicht. Alle sonstigen Veränderungen sind zu vergleichen wie bei der *E. chronica* ohne Rezidiv bzw. Abschn. C II (S. 126).

Um Wiederholungen zu vermeiden verzichten wir darauf bei den aufgeführten Untergruppen 5—7 alle Rezidivbefunde zu wiederholen und führen nur ihre Art in Überschriften auf: a) *E. chronica fibrosa rheumatica — Rezidiv — F. verrucosa* (3) (Abb. 73) — f) *E. chronica fibrosa rheumatica — Rezidiv — E. verrucosa simplex* (13) (Abb. 74) — g) *F. chronica fibrosa rheumatica — Rezidiv — F. verrucosa rheumatica* (3) (Abb. 69 u. 75).



#### 4. Bakteriologischer Befund.

Wie oben bei *E. verrucosa simplex* und *E. verrucosa rheumatica* müssen wir es uns hier leider aus demselben Grund versagen, statistische Angaben anzuführen über die Häufigkeit positiver bakteriologischer Sektionsbefunde bei den 73 bakteriologisch untersuchten Fällen.

#### 5. Anatomische Bedeutung.

Keine andere Form der Herzklappenentzündung ist zahlenmäßig so häufig vertreten unter den Beobachtungen im Sektionsaal wie die *E. chronica fibrosa recurrens*. Keine andere *E.* bereitet makroskopisch und mikroskopisch solche diagnostische Schwierigkeiten und erlaubt in vielen Fällen nur eine „gleitende Diagnose“. So ist voraussehen, daß unsere Darstellung, Grenzziehung und Einteilung Kritik hervorrufen wird. Diese wird vielleicht die von uns herausgestellten „gangform“ und „das heute selbst E.“ sprechen. Dann makroskopisch läßt sich die Natur des Rezidivs nicht erkennen,

Ja oft genug auch nicht die chronische E rheumatica von der non rheumatica trennen. Eine solche Vereinfachung und Zusammenfassung als „Übergangsform“ steht jedoch dem Pathologen schlecht an, wenn er sie nicht nur als „Notbehelf“ anwendet, bis weitere Forschung bessere Differenzierung erlaubt. Zudem hat der Begriff „Übergangsformen“ bisher die formale und kausale Genese bei dieser

Formen, aber eben keine eigentliche E mehr sei. Zweifellos ist sie eine Narbe bzw. vernarbende Entzündung, aber eine solche, die nie völlig ausheilt. Es liegt nur an der Menge der untersuchten Herzklappenabschnitte und an der darauf zu verwendenden mikroskopischen Sorgfalt, um dann leicht zu erweisen, daß stets noch entweder Reste entzündlicher Erscheinungen oder Zeichen frisch-entzündlicher Veränderungen aufzufinden sind. Die Bezeichnung „chronische Endokarditis“ besteht also durchaus zu Recht, und der Zusatz „recurrens“ ist in diesem Sinn eigentl. überflüssig. Wir verwenden ihn nur zur Hervorhebung schon makroskopisch erkennbarer neuerer Excrescenzen. — Drittens kann der E chr. abgesprochen werden, a) wenn er sich nicht an den Vorhöfen, sondern an den Herzklappenentzündungen zu gelten einer akuten oder chronischen

den akuten oder chronischen durch auch oft nur das Endstadium einer *E. rheumatica* dar. Der von uns geführte Nachweis der so verschiedenen Rezidivformen, z. B. eines *E. serosa* oder *E. verrucosa simplex* Rezidivs auf und bei *E. chronica fibrosa rheumatica*, zeigt die Sonderstellung an. Gerade die morphologische Analyse einerseits und dann die klinische Symptomatologie des „Vitiums“ andererseits rechtfertigen, sie von den übrigen *E.* Formen abzugrenzen.

So sehr nachteilig die Notwendigkeit einer „gleitenden“ makroskopischen Diagnostik im Sektionssaal wie auch dem Kliniker gegenüber ist so schwierig auch oft die

ihre stufenartige Entwicklung eines aus dem anderen erscheint uns ein wichtiges Ergebnis, das den Nachteil der „gleitenden“ Diagnose ausgleicht. Lernen wir doch aus dem Ergebnis, daß sich zu jedem Zeitpunkt des Lebens und unabhängig vom Zustand des Klappengewebes jede Entzündungsform an den Herzklappen wiederholen oder an der betreffenden Klappe neu entwickeln kann. Hohes Lebensalter des Kranken schließt, wie unsere Protokolle ausweisen, weder eine seröse noch eine fibrinöse noch ein Beispielsweise Geschwulstbild mittleren wie im hohen Alter rucosa rheumatica wie als Nicht beobachtet haben wir in unserem Material das Auftreten einer E. verrucosa rheumatica auf nicht rheumatischer E. chr

Es ist auffallend, wie wenig anatomisches und besonders histologisches In-  
halt in den deutschen Lehrbüchern der Histologie gegeben, die Häufigkeit  
des Rezidivs nur selten. In demselben verschiedenen dargestellt  
In unseren Schrifttum haben wir nur 3 Arbeiten gefunden

Fassen wir abschließend die anatomische Bedeutung und Kritik bezüglich der Differentialdiagnose zwischen rheumatischer und nicht rheumatischer Endocarditis zusammen.

Bezüglich der Mitbeteiligung anderer Organe war in unserem Material auf

bildung festgestellt werden

### ■ Klinische Bedeutung

Es erscheint uns wichtig dem Kliniker immer wieder zuzurufen wie häufig die Endocarditis chronica fibrosa den anderen Formen weit voraus an Häufigkeit steht. Wir erleben immer wieder Sektionsfälle von Patienten, die jahrelang bei verschiedenen Ärzten standen und mit Strophanthin



behandelt wurden, statt daß die  $\square$  bekämpft wurde. Der Einwand, daß die E keine klinischen Erscheinungen mache und darum nicht zu erkennen war, darf heute im Zeitalter der Antibiotica das klinische Gewissen nicht mehr beruhigen. Welches Schrifttum, welcher Aufwand ist der sog. E lenta in der ganzen Welt gewidmet, die nach unserer Statistik nur 15,6% der Fälle ausmacht! Sie ist das Lieblingskind der Klinik geworden und wie alle solche sei we er zu beeinflussen oder gar zu heilen als die seit jeher vernachlässigten Geschwisterkinder, die zudem stets die Vorstadien der chronischen E ulcero polyposa darstellen. — Unsere Ergebnisse sollen es zeigen, daß die E lenta nicht so harmlos ist, wie man früher dachte.

ge  
kann. Nach unseren Befunden muß der Kliniker in Zukunft bedenken, daß ein Klappenrezidiv bei altem Rheumatismus kein rheumatisches Rezidiv zu sein braucht.

FREY (1936) geht als einziger Kliniker in seiner Monographie auf inaktive abgelaufene endokarditische Klappenschädigungen (S. 239) und indurative Schädigungen Sklerosen

#### IV. Pathogenetische Faktoren der ohne bakterielle Klappenbesiedlung entstehenden Formen der Endokarditis.

##### 1. Mechanische und toxische Faktoren.

Die Häufigkeit der Anordnung voll ausgebildeter endokarditischer Ex-

undungen verstehen diese Annahme ist aber schwer zu präzisieren, da es nicht

gewissen Grade mechanisch verstanden werden. In diesem Sinne äußern sich auch ALLEN (1939) sowie LEBMAN und FRIEDBERG (1948), die beide darauf aufmerksam machen, daß es für die Entstehung von Vegetationen Prädispositionen am Muralendokard gibt, wie z. B. die einem Septumdefekt gegenüber

... Ventrikeln, die dauernd von einem kräftigen Blutstrahl in ...  
... sind leider im einzelnen kaum zu übersehen, denn wir können auch an jene Muralendokardstellen, die Zeichen der besonderen mechanischen Exposition, nämlich

die Endokardruffelung aufzuweisen (BOHRING 1936). Diese Stellen zeigen aber unseren Erfahrung  
Stellen —  
Prozesse an

abgegriffenen Wort vom „locus minoris resistentiae“ kommt

Was die Einwirkung von Toxinen auf die Klappe betrifft, so sind hier die Verhältnisse ähnlich schwierig wie bei Beurteilung der mechanischen Faktoren. Die Diskussion von Toxinen mit Antigencharakter fällt aus diesem Rahmen heraus, weil niemals zu erweisen ist, ob es sich dabei um eine direkte, pharmakologisch zu verstehende Wirkung auf die Klappe oder um einen indirekten

kann. Das einzige Beispiel, wo eine direkte Wirkung angenommen werden kann, ist die E bei Uramie. Giften auf die Herzklappe angenommen werden kann, ist die E bei Uramie (WILLER 1932) sowie bei gewissen generiblichen Vergiftungen (Phosgen, Chlor) (KÖLSCH 1936). Fälle von urämischer E sind auch bei Allardings (1924) hier die Frage der Giftwirkung dadurch, daß sie sich nicht als typisch charakterisierbares Uramiegift kennen. (1924) auch die Existenz einer toxischen E abgelehnt. BERTINI (1947) ebenfalls ablehnend geäußert. Allerdings ist die Existenz einer toxischen E schon deshalb unwahrscheinlich, weil

1947) Über den Wirkungsmechanismus ist nichts Näheres bekannt

## 2. Die Fernwirkungen von Streptokokkeninfektionen (Rheumatismus).

Die Fernwirkungen von Streptokokkeninfektionen sind vor allem eine Frage des Verständnisses des Rheumatismus. Wir haben gesehen, daß das Verständnis für die Entstehung einer Form möglicherweise im Rück-  
schluß auf die Entstehung der übrigen Typen der fibrinösen — vielleicht auf

vollig verschiedenartiger pathogenetischer Mechanismen zu führen. Es ist daher von Interesse, daß das Verständnis für die Entstehung einer Form möglicherweise im Rück-  
schluß auf die Entstehung der übrigen Typen der fibrinösen — vielleicht auf



LIAO 1950) Bei der Auswertung früherer Infekten der Antikörper nicht alle Erkrankten Antikörper für oder andere Antigen schließt sich der Verlauf der Erkrankung. Der Streptokokkeninfektion mit bei einigen dieser Antikörper für Kranken die nach der Streptokokken bleiben (SWIFT 1949). Anscheinend für diese Untersuchungen (LIAO 1950) und SPRYK (1945) COBLIN (1944) KERNLEY (1944) (HARRIS 1950) McEWEN (1950) bedenken für viele Erwachsene von tzen (SWIFT 1949) Mitarbeiter 1950) daß und daß in diesen Stämmen das eine wird. Bei einer Titererhöhung im Streptokokkeninfektion nur die vorhergegangene Rheumatismus. Immerhin zeigen sich Antikörper für Abweichungen gegenüber Infektion mit Pneumotismus verschont. Die sehr dehnte Literatur findet sich 1944 1944 1948 1949) PANTZ BOISVERT KERNLEY (1944) (HARRIS 1950) McEWEN (1950) Coste (1950)

Nach diesen Befunden kann man sehen. Zitiert mehr geben, daß der Gelenkrheumatismus des Menschen als Folge von Streptokokkeninfektionen (Gruppe A) aufzufassen ist. Für die pathogenetischen Mechanismus der den Gelenkrheumatismus auslöst, ist in der Literatur noch nichts gesagt. Seit KLEIN (1933) die Auffassung, daß der Rheumatismus als Reaktion eines sensibilisierten Organismus gegen die Infektion begründet hat, sind in der Erklärung des pathogenetischen Mechanismus mehr und mehr Gedankengänge aufgetaucht, die in Abkehr von der Lehre der bakteriellen Metastase mit den Begriffen der Immunbiologie, die Wege der rheumatischen Note zu ergründen versuchten. Die Tatsache, daß ein großer Teil der anaphylaktischen Erscheinungen mit einer Schädigung durch eine Antigen-Antikörperreaktion erklärt werden kann, hat sich auch auf die von der Streptokokkenlehre inspirierte Rheumaforschung ausgewirkt. Es ist das Verdienst von KLEIN dieser Konzeption in Deutschland den Weg geebnet zu haben.

Es liegt nahe anzunehmen, daß durch wiederholte Streptokokkeninfekte eine Umstimmung des Körpers erfolgt, so daß ein zu einem geeigneten Zeitpunkt neuerlich auftretender Infekt nun zur hyperergischen Reaktion des Mesenchyms führt. Für die Endokarditis ist damit der alte Begriff der Sensibilisierung in den Rahmen des allergischen Geschehens eingefügt. In der Tat haben ja fast alle experimentell arbeitenden Autoren angegeben, daß es einer längeren Vorberestung der Klappe bedarf, um eine verruköse Endokarditis zu erzeugen. Die Möglichkeiten dieser Vorberestung (Ulgisierung) sind fast unbegrenzt, wie aus dem experimentellen Teil hervorgehen wird. Ein gewisser Widerspruch besteht für die Verhältnisse an der Herzklappe darin, daß im Experiment eben keineswegs dem A-Streptococcus die vorherrschende oder alleinige Rolle zukommt, wie es uns die bakteriologischen und immunologischen Befunde beim menschlichen Rheumatismus lehren. Zudem werden wir bei den experimentell erzeugten fibrinösen Entzündungen der Klappe im Einzelfall strenggenommen nur willkürlich entscheiden können, ob bei einer derartigen Läsion die histologischen Kriterien dessen erfüllt sind, was wir als rheumatische Gewebreaktion bezeichnen.

Das Kriterium ist, wie wir ausgeführt haben, die histologische Reaktion. Hier kommen Übergangsfälle vor, die nicht gestatten, eine absolute scharfe Grenze zwischen F. simpl. und F. rheumatica zu ziehen. Vorerst besteht bezüglich der Pathogenese kein Anhalt eines Unterschiedes zwischen diesen beiden Formen der Endokarditis. Die Frage, welche die Gewebsschädigung herbeiführt, kann die gleiche sein, lediglich das Ausmaß der Gewebsschädigung zeigt offensichtliche Unterschiede. Diese Fragen können allerdings erst dann präzise beantwortet werden, wenn es möglich sein wird, experimentell die rheumatischen Schäden in seiner Intensität unabhängig von der Gewebreaktion quantitativ zu zuschätzen bzw. im Experiment abgestuft zu dosieren. Wir glauben, daß die Herzklappe immer eine Sonderstellung einnimmt, als so gestattend, die allerersten Anfänge einer Schädigung dieser Art in kontinuierlicher Folge bis zu den klassisch rheumatischen Bildern zu verfolgen. Es hindert uns, wie wir noch einmal betonen möchten, kein zureichender Grund anzunehmen, daß das

Daß es im Zuge einer Streptokokkenimmunisierung gelingt Überempfindlichkeitsreaktionen sowohl gegen den homologen als auch gegen heterogene Stämme zu erzeugen ist seit langem bekannt. BOHMIG (1930) hat seinerzeit gewisse Gesetzmäßigkeiten im Verlaufe einer Immunisierung mit Viridans A und C Streptokokken festgestellt die darauf hinauslaufen daß es bei jeder immunologischen Auseinandersetzung mit Streptokokken zu hyperergischen Gewebsreaktionen (im Intracutantest) sowohl gegen homologe als auch gegen heterologe sogar gruppenfremde Stämme kommen kann. Bei homologen Stämmen ist eine Überempfindlichkeitsphase des Gesamtorganismus (durch Intracutantests und intravenöse Auslösung von Schocks demonstrierbar) am Anfang und am Ende des Immunisierungsprozesses festzustellen während in der Mitte eine Unterempfindlichkeitsphase (als Immunhypergie oder echte Immunität zu verstehen) liegt. Bei Intracutantests mit heterologen Stämmen ist der phasische Ablauf verschieden. Es kann zu kontinuierlicher Überempfindlichkeit kommen oder einer Überempfindlichkeit die mit der serologisch verfolgten Antikörperbildung parallel geht. Diese Streptokokkeninfekt der Tatsache daß ja

Streptokokken gemeinsame Antigenbausteine in Gestalt der Nucleoproteide (P Substanz s. Abschn. B III 4) besitzen. Die Spezifität des Cutantestes ist danach eine sehr beschränkte. Weiterhin geht aber aus den Versuchen hervor daß eine gewebliche Überempfindlichkeit von der serologisch faßbaren Immunkörperbildung bis zu einem gewissen Grade unabhängig verlaufen kann und daß die Auseinander-typenspezifischen (die ganze Streptococcie stellt eine der

größten Schwierigkeiten methodischer Art für die Verfolgung der Verhältnisse beim Menschen dar.

Es ist sicher daß jeder Mensch mit steigendem Alter in immer ausgedehnterem Maße mit Streptokokken immunbiologische Erfahrungen macht. Dies geht daraus hervor daß bei dem größten Teil der Erwachsenen die erwähnten Streptokokkenantikörper jederzeit in geringen Titern nachgewiesen werden können (s. auch ROTHBARD 1945). SWIFT (1949) hat dementsprechend anknüpfend an die Ideen von POWERS und BOISVERT (1944) den Gedanken vertreten daß im

Analogie zu den menschlichen Anginen rheuma ähnliche Veränderungen an den Klappen hervorrufen können (s. B 208). Für die Pathogenese der verrukösen F ergab sich damit die Folgerung daß bei ihrer Entstehung eine Neuinfection (beispielsweise im Rachen) auf einen durch Streptokokken bereits sensibilisierten Körper trafe. Damit ist aber eigentlich schon gesagt, daß den A Streptokokken

kein Monopol  
betrifft zukun-  
Rheumatikern

erwiesen haben so bezieht sich diese serologische Anamnese zunächst nur auf  
den auslösenden Neuanfekt und nicht auf die vorangegangenen Faktoren der

der Gelenkrheumatismus des Menschen als eine Folge von Infektionen mit  
A Streptokokken betrachtet werden muß

Wenn nun behauptet wird daß die transitorischen Bakteriämien mit ver-  
grünenden Streptokokken immunbiologische Engramme im Sinne einer Sen-  
sibilisierung hinterlassen (GERNER 1931) so ist diese Ansicht zwar nicht exakt

nicht zu vergleichen sind Wer es erlebt hat wie schwierig im Vergleich beispiels-  
weise zu den Verhältnissen der Salmonellagruppe die Herstellung eines Entero-  
kokkenserums ist wird gegenüber der Möglichkeit des Beweises einer Immunisierung  
durch passagere Keimeinbrüche beim Menschen skeptisch sein Daß also die  
Möglichkeit einer durch zahlreiche passagere Streptokokkenbakteriämien be-  
dingten Umstimmung besteht ist nicht von der Hand zu weisen und durchaus  
denk

Allerg  
Über...  
durch von der Erfolgsinjektion ganzlich heterologe Eingriffe hervorgerufen werden  
kann zeigen die Versuche von BOHMIG (1933) nach denen auch nach einer  
Fremdeiweißsensibilisierung Überempfindlichkeit gegen vergrünende Strepto-  
kokken provoziert werden konnte Die experimentellen Ergebnisse über die  
mannigfaltigen Erzeugungsmöglichkeiten einer E verrucosa lassen ja auch er

chanismus hinzugehören wenn wir über den sensibilisierenden Faktor au

Art des verwendeten Organextraktes, eine Glomerulonephritis (bei Nierenextrakt) oder eine rheumatische Karditis (bei Herzextrakt) Autoantikörper gegen Herzextrakt sind dann tatsächlich im Blute von Rheumapatienten von CAVELTI nachgewiesen worden. Diese bedeutsamen Befunde sind von einer Reihe Autoren bestätigt worden. So gelang es LANSBURY und Mitarbeitern (1950), im Blute von Rheumatikern präzipitatorisch demonstrierbare Antikörper gegen rheumatisch verändertes und normales menschliches Bindegewebe zu erfassen. LANGE und Mitarbeiter (1949) konnten entsprechende Befunde bei Glomerulonephritis in 18 von 23 Fällen erheben (Verwendung von Nierenextrakt von Kindern zur Präzipitation). Allerdings sind die Befunde schwierig zu interpretieren, da Überkreuzreaktionen vorkommen, besonders bei Verwendung von Organextrakten erwachsener Personen. PECK und THOMAS (1948) konnten allerdings CAVELTI'S Experimente nicht bestätigen, ebenso MCKEE und SWINFORD (1951). Diese Widersprüche müssen noch geklärt werden, zumal die verfeinerte Präzipitationsmethode (Colloidaltest) sehr schwierig zu sein scheint. Eine Erweiterung dieser Vorstellungen bringen auch die Versuche von STREHLER (1951), der mit *Haemaphysalis* Meerschweinchen immunisierte und dieses Anti-Aortenserum Ka-

spielen ist aber weitgehend unklar. Vielleicht führt der infektiöse Umstimmungsprozeß zu einer Verankerung von Antigenradikalen (Haptenen) an bestimmten Geweben, die nun als fremdes Gewebe Antikörperbildung provozieren. Vielleicht erzeugen aber auch die Umstimmungsprozesse pathologische Antikörper gegen völlig normales Gewebe bzw. gegen solche Gewebekonstrukte, die sich mit denen des die Antikörperbildung auslösenden Antigens zum Teil überkreuzen. Eine Entscheidung ist wegen der enormen serologischen Kompliziertheit der benutzten Extrakte vorläufig nicht zu fällen.

Wir müssen zusammenfassend folgern, daß die Herzklappe vermutlich häufig von Umstimmungsvorgängen betroffen wird, die sie zum Erfolgsorgan von patho-

und offenbar wirksamsten am besten studiert. Einen großen Anteil an diesem

Diese Theorie schließt die Bedeutung von  
Sinne der Lehre von der Fokalinfection für

eigenem Eiweiß und Bakterien entstehen (GUTZEIT und PARADE 1939 KLÖTZ

### 3. Kritische Betrachtungen zur Frage der „Streuung“ von Bakterien im Sinne der Fokalinfection.

Es wird aus der bisherigen Darstellung hervorgegangen sein daß für die karditisforschung sind unzutreffende Interpretationen vieldeutiger Versuchsbedingungen und resultate (s Abschn E, I, 5) Ebenso wenig eindeutig sind die kulturellen Funde von Bakterien auf der Klappe bei verrukösen Formen der menschlichen Endokarditis (REYE 1914, 1923, COLLIS 1939, GREEN 1939 THOMSON und INNES 1940) Sie sind, wie in Abschn B, II, 1 u 4 ausgeführt wurde Dasselbe hier läßt Dement sprechend sind die Hauptargumente derjenigen Autoren, die eine primäre bakteriell metastatische Entstehung auch der verrukösen Formen vertreten auf Grund von *Tierversuchen* formuliert worden deren Kritik in Abschn E, I, 5 erfolgen wird

teriellen Besiedlung gewisser chronisch entzündlicher Herde (s Abschn C, IV, 3), der Nachweis dieser Keime im stromenden Blut bei „Rheumatikern“ (s S 202) haben in der unter dem Eindruck der mechanistischen Sepsislehre stehenden Zeit der 30er Jahre zunächst die Deutung der zur Debatte stehenden sehr heterogenen klinischen Bilder als Formen einer abgeschwachten Streptokokkensepsis möglich erscheinen lassen Daß streptokokkenbesiedelte „Herde“ bei dem größten Teil aller Menschen ebenso wie spontane transitorische Bakteriämien



HERFERT 1925 GRUMBACH 1934, v. ALBERTINI und GRUMBACH 1937) Die Herdstreptokokken seien nichts anderes als „virulenzgedrosselte“ ursprünglich hamolytische Streptokokken der klassischen Sepsis. Daß die auf metastatische Absiedelungen zurückgeführten Schädigungen so außerordentlich verschiedene Organe betrafen, erklärte man mit einer besonderen „Organotropie“ (ROSENOW 1930). Es ist nicht unsere Aufgabe, die vielfach verschlungenen und im circulus vitiosus voneinander abhängigen Hypothesen im einzelnen zu diskutieren. Sie gehören der Geschichte an und sind durch die heutigen Ergebnisse der Streptokokkenforschung überholt. Sie müssen hier nur deshalb angeführt werden, weil sie — dem Autor offenbar vielfach unbewußt — noch in den neuesten Lehrbüchern der Klinik und Pathologie ebenso wie in Originalarbeiten unermüdlich immer wieder als Diskussionsbasis der Darstellung der Herdinfection und der Endokarditis zugrunde gelegt werden.

Zusammenfassend betrachtet ist die Lehre von der direkten nichtentzündlichen, metastatischen „Streuung“ bei der Herdinfection deshalb nicht mehr akzeptabel,

bakteriengenetisch völlig undenkbar, weil dann das ganze Anamnesebild aus einmal umgeändert werden mußte. Der Hamolyseverlust, der unter ganz besonderen Bedingungen beobachtet wird (s. S. 92) hat mit der Pathogenität und Virulenz ebenso wenig zu tun wie Instabilitäten im biochemischen Verhalten. Dies sind gelegentlich mal gelten können. Gruppe hat sich sind nicht signifi-

Stammzellen kommt zu vor (ROTHARD und einer vales it von

Rotlaufbacillen durch die Pferdepassage hat mit dem gleichzeitigen Vorkommen von Endokarditis nichts zu tun. Insbesondere ist die Erklärung der Lokalisation von Rotlaufbacillen am Herzen im Sinne einer „Abdrängung“ durch „Depressionsimmunität“ (MORGENROTH und Mitarbeiter 1920), wie sie BIELING (1930) er

en beobachtet die klinisch haufen sie sich bei gewissen C, VI, 2) Es ist aber bisher i pathologisch anatomischen 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. Menge und Dauer der inter

Besiedlung durch transitorische bzw. permanente Streptokokken erlaubt die Typisierung der dabei zur Rede stehenden vergrünenden Streptokokken

keine genügend feine Aufspaltung um die Identität zweier an verschiedenen Stellen isolierter Stämme mit hinlanglicher Wahrscheinlichkeit zu behaupten (s Abschn B, III, 2 u 5)

daß

Infe

was

darin zu liegen, zu bekennen daß zwischen den unleugbaren klinischen Beobachtungen bezüglich der Herdinfektion und den Möglichkeiten sie mit Hilfe der Pathologie und Bakteriologie in einer Theorie zusammenzufassen vorerst eine gewaltige Kluft besteht (vgl DAVIDSON und Mitarbeiter 1949) Der Begriff der „Herdinfektion“ stellt — mag man auch über die Zweckmäßigkeit der Nomenklatur verschiedener Ansicht sein — heute ein *klinisch empirisches* Faktum, aber keinen in theoretischer Hinsicht festumrissenen Begriff dar Der einzige faßbare

Pathogenese der Endokarditis im der interkurrenten Bakteriämien

Klappen und damit für die Bak

geführt wird, die interkurrente Bakteriämie keineswegs grundsätzlich vom Bestehen chronisch entzündlicher Herde abhängig Vielmehr erfolgt sie nach allem was wir wissen auch aus dem normalen Keimreservoir des Mundes des Darmes usw (s ■ 197)

Streptococcus pyogenes der Gruppe A und dem rheumatischen Fieber, dieser Zusammenhang ist aber, wie erläutert, nicht metastatischer Natur sondern als Spätwirkung indirekter Art zu betrachten Der A Streptococcus fällt aus dem Rahmen der „Herdstreptokokken“ insoweit heraus, als er zu akut entzündlichen Veränderungen Anlaß gibt und bei dentalen Herden kaum angetroffen wird (s Abschn C, VI, 1), dagegen häufig bei chronischer Tonsillitis die Krypten

Inhalt nicht mehr geeignet erscheint

## V. Endocarditis granulomatosa (E. gr.).

### a) Akute bakterielle Endokarditis (a. b. E.).

#### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Im Gegensatz zu früher ist die a b E für den Pathologen eine Seltenheit

g  
f  
l  
2  
e  
a  
(

Fallen einer a b E nach infiziertem Abort konnte noch KOVIER (1903) untersuchen! Und wenn in örtlicher Verschiedenheit auch heute noch einige Kliniker solche Erkrankungsfälle häufiger zu sehen bekommen das Beobachtungsgut des Pathologen ist so stark zurückgegangen daß auch wir nur über wenige neue Beobachtungen verfügen. Zahlenangaben können wir aus diesem Grund nicht machen. In Deutschland liegen auch keine neuen oder zusammenfassenden

deutsche Kriegsbeobachtungen (BOHM 7 (1914)) trotz lokaler riesiger traumatischer Zerstörungen von Weichteilen und Knochen ausgedehnter infizierter Wundflächen und reicher Bakterienflora — doch in der überwiegenden Mehrzahl eine ausgesprochene Tendenz zur Lokalisation (S 79). Trotz der klinischen Anzeichen einer kurzdauernden oder langfristigen Sepsis blieben anatomisch Endokarditis, Nephritis, infektiöse Milzschwellung und Fernthrombosen aus. Wir haben dieses auffallende anatomische Verhalten mit den Eiweißmangelerscheinungen durch Blutverlust, Blutzerfall und eitrige Wundsekretion in Beziehung gebracht und ausgeführt daß das reticuloendotheliale System in seiner Reaktionsfähigkeit von Anwesenheit und Höhe der Blutproteine bestimmt wird. „Wir müssen darum annehmen, daß die für die Entstehung einer Endokarditis oder Nephritis notwendige vorangehende Sensibilisierung nicht eintritt und durch Zellzerfall und Eiweißzerfallsprodukte Bakterien und ihre Toxine allein nicht bewirkt werden kann (S 82). — Wir sehen aus dieser Gegenüberstellung daß sogar bei dieser Form der E Vorkommen und Häufigkeit von komplexen Gegebenheiten abhängen

## 2 Makroskopischer Befund.

Entsprechend der bisherigen Anschauung daß bei der a b E Ansiedlung von Bakterien den wichtigsten kausal und formalgenetischen Faktor darstellt, ist den

sklerotische Klappenläsionen (JOCHMANN) oder alte rheumatische Klappenverdickungen (s. Endocarditis recurrens) (S 223). RIBBERT lehnt dabei die von KOVIER (1903) geschilderten anatomischen Unterschiede zwischen einer sog primären und sekundären oder metastatischen Form ab während alle amerikanischen Forscher diese Unterteilung heute noch durchführten. Auch eine Unterscheidungsmöglichkeit von akuten subakuten und chronischen Formen erkennt RIBBERT wegen der fließenden Übergänge nicht an. Weiterhin beschreibt er Fälle, die nach ihrem makroskopischen Verhalten große Ähnlichkeit mit der Endocarditis verrucosa haben (S 223). Die warzigen Thromben sollen nur größere Unregelmäßigkeiten in Lokalisation und Anordnung zeigen. Die matte

achtet. Auch im neueren Schrifttum werden die Geschwüre in den Vordergrund gestellt und nur dieser Form der E die Bezeichnung ulceröse Endokarditis zugebilligt. Hiernach scheint die a b E ihr makroskopisches Erscheinungsbild weder seit früher geändert zu haben noch scheinen wesentliche geographische Unterschiede zu bestehen.

### 3 Mikroskopischer Befund

Mangels ausreichender eigener Beobachtungen: müssen wir uns hier vorwiegend auf die Angaben des Schrifttums stützen und darum dessen Befunde an erster Stelle anführen.

Thromben — CLAWSON (1924) hebt hervor, daß die verschiedenen Formen einer bakteriellen

thromben mit Gewebnekrose      extensive exsudative reaction within the leaflet (s. 217)

(1930) berichtet über 42 Fälle kindlicher Herzklappen der Lebensalter 1 Monat bis 8 Jahre

carditis in the nonsuperimposed cases. It has been shown that both non bacterial thrombotic



2 Bei solcher Ähnlichkeit oder Übereinstimmung im histologischen Primarstadium kann die Anwesenheit oder Abwesenheit von Bakterien keinen nennenswerten morphogenetischen Faktor darstellen. 3 SPIEGEL, CLAYSON, BELL und HARTZELL, HOLST, JAFFÉ, GROSS und FRIED beschreiben eindeutige rheumatische Entzündung mit bakterieller Durchsetzung als Befunde bei a b E. — Auf Grund dieser kritischen Auswertung müssen wir mit den angeführten Vorbehalten annehmen, daß praktisch keine primäre durch Bakterien allein bedingte Herzklappenlasion vorkommt, sondern die Keime sich auch bei der a b E. sekundär auf und in vorangegangenen Gewebsveränderungen implantieren. Insoweit pflichten wir der Anschauung von GROSS und FRIED bei, nicht jedoch bezüglich spezieller morphologischer Befunde.

Mikroskopisch finden wir in unseren eigenen 10 Fällen von a b E. 5 mal warzen-

schied gegenüber der E. verrucosa simplex sind außer den Bakterien sowohl innerhalb des Fibrins wie an seiner Tiefengrenze und weiter im angrenzenden

rheumatica vor wie wir sie oben beschrieben haben mit Bakterien innerhalb der Fibrinnekrose mit Leukocyten innerhalb des Fibrins und zwischen den Histiocytenpalisaden an seiner Basis. Unterhalb der Histiocyten zwischen den kollagenen Fasern der subendokardialen Schicht und fibrosen Grundschicht finden wir ganz vereinzelte Histiocyten und ganz spärlich dünnwandige Gefäße.

#### 4 Bakteriologischer Befund

keine direkten oder faßbaren Beziehungen zwischen Keimnatur und Morphologie. Es lassen sich nur Gradunterschiede in Induktionsprozessen erkennen. Das Interesse an exakten bakteriologischen Verhältnissen und in Deutschland wenigstens ist nicht allgemein. Aus dem historischen Hintergrund schien mit der Feststellung des kausalen Zusammenhangs zwischen Bakterien und Struktur verständlich und

Verdrehung u.  
stellung des  
Bedurfnis Ge

verhältnis zwischen Häufigkeit einer Bakteriämie und Seltenheit einer solchen Bakterienimplantation hatten in beiden Disziplinen intensivere Forschung verdient. Zu diesem Fragenkomplex gehören auch die Fragen nach Wirkung und

(Reaktionslage) und zu „Endothelauflagerung und Zellvermehrung“ führt. Endokarditis verrucosa mit Keimvernichtung zeigt einen gewissen Reaktionserfolg an. Endokarditis ulceroosa dagegen ein Überwiegen der Infektion. Bei letzterer Aufquellung und Zerfall des

## 6. Mitbeteiligung anderer Organe.

nicht auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfallen. Wir haben einige ausgewertet wurden hier. Die Embolien und Abszesse, die andere, Embolie oder Metastasenform festgestellt wurden. Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S 193) da wir bei der a b E keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten. Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen. — Wir mochten ferner — ebenso theoretisch — die Untersucher darauf hinweisen, mit welcher

kalisierung als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen ohne bakterielle Endokarditis. Damit soll der Lehre SCHOTTMÜLLERs (1925) vom 'Sepsisherd' nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden. Wir bezweifeln aber daß sie als Regel gelten darf, und wir vermischen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit. Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein umschriebenen Stellen oberflächenfreie Bakterienrasen gefunden die solche Massen aussaat verursachen können. Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn. Bei SCHOTTMÜLLERs Lehre müssen Abszeßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden die im bakteriologischen Abschnitt B I § S 79 C VI § S 218 besprochen werden.

## 7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a b E in kausaler und formaler Beziehung hervor. Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung

(nach der  
Wichtig  
ablauf ana  
t m r daz

implantierten Bakterien und ihre Streuungsmöglichkeiten

### 8. Klinische Bedeutung.

Bei dieser Sachlage können wir nur einer weiten Aufklärung und Verarbeitung anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer frühzeitigen Prophylaxe das Wort reden. Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhütung oder therapeutische Bekämpfung der Bakteriämien und ihrer Ausgangstellen.

### b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

#### 1. Vorkommen und Häufigkeit.



## 6. Mitbeteiligung anderer Organe.

schon auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfallen. Wir haben einige neuere Schrifttumangaben oben notiert (S. 169). Nicht ausgewertet wurden hier bei aber Beobachtungen, daß bei Einzelfällen sog. *blande Embolien und Abscesse* getrennt, in anderen Fällen nur die eine oder nur die andere „*Embolie* oder *Metastasenform*“ festgestellt wurden. Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S. 193), da wir bei der a b E keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten. Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen. — Wir mochten ferner — ebenso theoretisch — die Untersucher darauf hinweisen, mit welcher Selbstverständlichkeit bei solchen Bakterienabsiedlungen oder Lokalisationen angenommen wird, daß sie ihren Ausgang von der Herzklappenentzündung nehmen. Kennen wir doch bei jeder anderen Eintrittspforte von Bakterien anderer Lokalisation als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen ohne bakterielle Endokarditis. Damit soll der Lehre SCHOTTMÜLLERs (1925) vom „*Sepsisherd*“ nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden. Wir bezweifeln aber, daß sie als Regel gelten darf, und wir vermischen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit. Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein umschriebenen Stellen oberflächenfreie Bakterienrassen gefunden, die solche Massenansätze verursachen können. Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn. Bei SCHOTTMÜLLERs Lehre müssen Abszeßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden die im bakteriologischen Abschnitt B, I, 5, ■ 70, C, VI, 6, S. 218 besprochen werden.

## 7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a b E in kausaler und formaler Beziehung hervor. Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung die Herzklappenentzündung in dem klinisch meist vorliegenden Bild der Sepsis einnimmt. *So steht allein die Allgemeinsymptomatik im Vordergrund, die Sepsis beginnt.* Folgen wir den klinischen Erscheinungen, so steht allein die Allgemeinsymptomatik im Vordergrund, die Sepsis beginnt. Folgen wir den klinischen Erscheinungen, so steht allein die Allgemeinsymptomatik im Vordergrund, die Sepsis beginnt.

### 8. Klinische Bedeutung.

Wir haben schon bei der *E verrucosa simplex* darauf hingewiesen, daß diese eine klinisch stumme Form der *E* darstellt. Folglich kann der Kliniker auch die

anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer frühzeitigen Prophylaxe das Wort reden. Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhütung oder therapeutische Bekämpfung der Bakterien und ihrer Ausgangstellen.

EDENS (1929) betont:  
Sepsis entstehen kann  
Erscheinung aufzufassen

reichende Fundierung, bei den angeführten Formen der *E hyperergische* und *anergische* Erscheinungen zu erblicken!

### b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

#### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Die zweite Form der granulierenden Herzklappenentzündung (*E.g*) wird seit SCHOTTMÜLLER im deutschen klinischen Schrifttum als *E lenta* seit LIMMAN (1912) in der amerikanischen Literatur als *subacute bacterial E* bezeichnet. Sie bevor-

(Reaktionslage) und zu „Endothelauflagerung und Zellvermehrung“ führt „Endokarditis verrucosa mit Keimvernichtung zeigt einen gewissen Reaktionserfolg an. Endokarditis ulcerosa dagegen ein Überwiegen der Infektion“. Bei letzterer Aufquellung und Zerfall des Klappenbindegewebes, „Auflagerungen von Blutplättchen und Leukocyten“ mit raschem Zerfall und Bakterienklumpen HAMZAL (1942) stellt als vorbereitende Einflüsse zur Keimbesiedlung „das Trauma oder eine sonstige Klappenveränderung“ heraus, schildert Bakterienansiedlung mit Nekrose und „fermentativer Einschmelzung“, mit Klappen- und Sehnenfadenzerstörung, mit Bildung „umfangreicher bakterienhaltiger Thrombusmassen“.

## 6. Mitbeteiligung anderer Organe.

Die alte Erfahrung, daß eine a b E zu eitrigen Metastasen mit Absceßbildung in einzelnen oder sogar in fast allen Organen unter Bevorzugung von Herzmuskel, Milz, Niere, Gehirn und Knochen (Knochenmark oder Gelenke) führt, bestätigt sich auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfällen. Wir haben einige neuere Schriftumangaben oben notiert (S 169). Nicht ausgewertet wurden hier bei aber Beobachtungen, daß bei Einzelfällen sog. blande Embolien und Abscesse getrennt in anderen Fällen nur die eine oder nur die andere „Embolie oder Metastasenform“ festgestellt wurden. Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S 193), da wir bei der a b E keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten. Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen. — Wir mochten ferner — ebenso theoretisch — die Untersuchung darauf hinweisen, mit welcher Selbstverständlichkeit bei solchen Bakterienabsiedlungen oder Lokalisationen angenommen wird, daß sie ihren Ausgang von der Herzklappenentzündung nehmen. Kennen wir doch bei jeder anderen Eintrittsporte von Bakterien anderer Lokalisation als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen ohne bakterielles Endokarditis. Damit soll der Lehre SCHOTTWILLERS (1926) vom „Sepsisherd“ nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden. Wir bezweifeln aber, daß sie als Regel gelten darf, und wir vermessen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit. Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein umschriebenen Stellen oberflächenfreie Bakterienrasen gefunden, die solche Massen aussaat verursachen können. Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn. Bei SCHOTTWILLERS Lehre müssen Absceßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden, die im bakteriologischen Abschnitt B I 6, S 79, C, VI 6, S 218 besprochen werden.

## 7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a b E in kausaler und formaler Beziehung hervor. Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung die Herzklappenentzündung in dem klinisch meist vorliegenden Bild der Sepsis einnimmt. Folgen wir Anamnese und klinischer Symptomatologie, so steht allein die Allgemeininfektion im Vordergrund, mit der die Krankheit beginnt. Folgen wir den klinischen Befunden, so erweist sich die Endocarditis acuta in der überwiegenden Mehrzahl der Beobachtungen als stumm [nach der Statistik von BODAY (1929) wurden nur  $\frac{1}{5}$  klinisch diagnostiziert!]. Wichtig erscheint uns, daß in zahlreichen Fällen mit klinisch gleichartigem Verlauf anatomisch eine a b E vorhanden ist oder fehlt. Aus dem Gesagten geht nur das eine mit Sicherheit hervor, daß nicht jede a b E als Hauptkrankheit zu gelten hat, auch dann nicht, wenn sie geeignet erscheint, an der Unterhaltung der septischen

Erkrankung beteiligt gewesen zu sein. Auch eine eingehende mikroskopische Herzklappenuntersuchung ist notwendig, um die Diagnose zu sichern. Über Alter, Dauer und Verlauf der Erkrankung ist nichts bekannt. Bei den implantierten B. sind die Veränderungen der Herzklappen nicht zu sehen.

### 8. Klinische Bedeutung.

Wir haben schon bei der *E. verrucosa simplex* darauf hingewiesen, daß diese eine klinisch stumme Form der *E.* darstellt. Folglich kann der Kliniker auch die einer bakteriellen *E.* vorangehende gleichartige Herzklappenerkrankung nicht erfassen. Auch die passageren Bakteriämien entziehen sich meist der Empfindung des Kranken und damit der klinischen Beobachtung. Das lehren uns die eigenen

Primärstadien einer *a. b. E.* praktisch der ärztlichen Diagnostik nicht zugänglich. Bei dieser Sachlage können wir nur einer weiten Aufklärung und Verarbeitung anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer frühzeitigen Prophylaxe das Wort reden. Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhütung oder therapeutische Bekämpfung der Bakteriämien und ihrer Ausgangsstellen.

### b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

#### 1. Vorkommen und Häufigkeit.

Die zweite Form der granulierenden Herzklappenentzündung (*E.g.*) wird seit SCHOTTMÜLLER im deutschen klinischen Schrifttum als *E. lenta*, seit LEBMAN (1912) in der amerikanischen Literatur als *subacute bacterial E.* bezeichnet. Sie bevor-



weitere Kombination kommen Fall an Fall klinisch wie anatomisch zur Beobachtung mit gleichzeitiger Erkrankung an zwei verschiedenen E-Formen. Hierher gehören vielfach erwähnten Übergangsformen, die sich wieder besonders im Zusammentreffen von Eros und Eros histologisch solche Verwirrung stifteten.

Dieser kurze Überblick zeigt, dass Eros niemals eine intakte und örtlich und zeitlich sekundäre, hier aufgepfropfte Erkrankung ist und eingeleitet. In Kombination mit dem Gros aller menschlichen

sequenz unserer obigen Darstellung. Fälle von Eros bis heute nicht die gleichzeitige Vorliegen setzt oder ob Bakterien in der Ansiedlung von Bakterien oder infizierten Eros voraus, um zum Haften kommen.

## 2. Mikroskopischer Befund

Der klassische Befund, der heute noch derselbe war, ist der, dass die Bevorzugung der Klappen der alten Pathologen ist, die Klappen nur wenig anzudeuten, die Klappen des linken



...dient in alten und neuen Angaben über

1906  
910  
sam  
Aus  
leg  
bezeichnet

a

zugt mittlere Lebensalter, tritt im Kindesalter praktisch nie, im Alter unter 20 und über 50 Jahre nur selten auf. Sie hat Ende des ersten und ebenso Ende des zweiten Weltkrieges stärker bei Soldaten als bei der Zivilbevölkerung eine all-

antibakteriellen Therapiemöglichkeiten nimmt sie eine bevorzugte Stellung im ärztlichen Interesse der Klinik ein. Ja für den klinisch tätigen Arzt ist die E p gemeinhin die wichtigste Form der Herzklappenentzündungen. Sie galt bis in neuerer Zeit als das offensichtlich subakute oder chronische Stadium einer akuten bakteriellen Entzündung. LIMMAN zog empirisch die Grenze zwischen akut und subakut nach Ablauf der 6 Krankheitswoche. Die Willkürlichkeit einer solchen Grenzziehung steht für uns weniger zur Kritik als die darin versteckte weitere Willkürlichkeit, klinisch den Krankheitsbeginn nur einigermaßen sicher erkennen und festlegen zu können. Hier hegt der größere Irrtum. Wichtiger erscheint uns die späte und erst neuere Erkenntnis, daß die E p nur ausnahmsweise aus einer akuten bakteriellen E, vielmehr ganz überwiegend aus anderen, nichtbakteriellen Endokarditisformen hervorgeht. Als solche vorangegangene und in diesem Sinne primäre E ist die E verrucosa rheumatica (E v r) zu nennen. Ihre Bedeutung und Häufigkeit als Vorläufer der E p verdeutlicht die Tabelle.

Tabelle

Authors	No. of cases subacute endocarditis	Percentage with ASCHOFF bodies
CLAWSON and BELL (1926)	61	11.5
GROSS and FRIED (1937)	30	30.0
BUCHBREYER and SAPHIR (1939)	40	37.5
	35	40.0
	60	45.0
	26	48.0
	10	100.0
LIMMAN (1947)	1000	25—45
HADFIELD and GARROD (1942)		10—20
LAW and LEVITZ (1933)	148	80.0
STEIGER (Naheim) (1943)	344 (Mitralstenose)	29.0
SAPHIR (1946)	70	48.5

Incidence of ASCHOFF bodies in subacute bacterial endocarditis (various published series)  
(nach LIONNE MacILWAIN, von uns vervollständigt)

Außer der E v r ist, wie wir oben schon angaben (S 126) die E verrucosa simplex (E v s) anzuführen, die vom morphologischen Befund aus betrachtet nicht minder zur Entwicklung einer E p disponiert. Da aber die E v s in den mittleren Lebensjahren ihrer Häufigkeit nach weit hinter die E v r zurücktritt, kommt sie als Vorgänger der E p nur in den höheren Lebensaltern in Frage. Weder kann der Kliniker während der Erkrankung an E p noch der Pathologe makroskopisch am Sektionstisch eine Angabe über Ausmaß Grad oder Aktivität dieser vorangegangenen E einer jetzt an E p erkrankten Herzklappe machen. — Und beide Umstände, etwas über den Beginn der vorangegangenen E oder

ruosa rheumatica — E p beziehen und pathologisch histologisch solche Verwirrung stifteten

Dieser kurze Überblick verdeutlicht daß eine E p niemals eine intakte und

sequenz unserer obigen Darlegung steht hierbei für das Gros aller menschlichen Fälle von E p bis heute noch völlig offen ob solche Ansiedlung von Bakterien das gleichzeitige Vorliegen und Bestehen einer serösen oder fibrinösen E voraussetzt, oder ob Bakterien auch auf alten Klappennarben zum Haften kommen

## 2. Makroskopischer Befund.

Der klassische Befund einer E heute noch derselbe Wir haben fügen Die Bevorzugung des ma

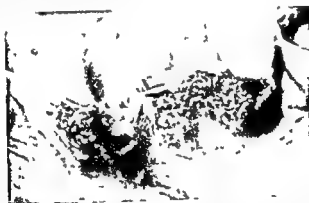


Abb 78 Typische Endocarditis ulcero-polyposa der Aortenklappen mit sehr relativ weichen polypösen Auflagerungen sowohl am Klappen wie am Schließungsrand und der ganzen Klappenplatte. Ganz deutlich Quellungsökrose des Klappenrandes und Verschiebung der Aortencommissuren

Herzens besteht auch heute unverändert die alten und neuen Angaben über

beider Klappen Aorta und Mitralis allein oder zusammen (GLANSON und BELL

, Thromben wenig Bedeutung gezollt oder deren feste oder harte, oft knorpelartige, brockelige Beschaffenheit allein auf die Organisation solcher angeblicher Thrombenmassen bezogen — Eine Beachtung fand die Frage, ob und in welchem



Ausmaß ulceröse Prozesse bei E p auftreten im neueren Schrifttum nicht mehr

Manche Beobachter bezeichnen das Vorkommen von Klappengeschwüren bei der E p als selten oder als Ausnahme. Unsere mikroskopischen Ergebnisse werden zeigen, daß stets und regelmäßig Geschwurbildung vorhanden war oder ist, auch wenn sekundäre Vernarbung sie zunächst verdeckt. — Ferner wurden vereinzelte Hinweise gegeben, daß eine E p nur oder mit Vorzug kongenital mißbildete Aortenklappen, nämlich solche mit nur zwei statt drei Taschen befallt — ein Gesichtspunkt, der heute ganz an Bedeutung verloren hat — und die Frage erörtert, ob eine Verschmelzung von 2 Aortenklappen auch durch den Entzündungsprozeß bei E ulcerosa zustande kommen kann (BISHOP und TRUBER).



Abb. Typische Endocarditis ulcerosa polyposa der Aortenklappen mit großer Verunstaltung der einfließenden (links) die sowohl alte Endocarditis als auch frische kleine Warzen aufweisen. Die Aortenklappe (rechts) zeigt einen beträchtlichen schon vernarbten Defekt der Klappenlücke (sog. Klappenperforation). Auch hier starke Quellungs- und Verwachsungsreaktionen der ganzen Klappenlücke.

1936 GROSS 1937 KOLETZKY 1941 1943) Hiernach kann beides vorkommen. Die differentialdiagnostischen Kriterien soll das Schema veranschaulichen, das wir der Veröffentlichung von KOLETZKY (1943) entnehmen (S. 58).

Unser eigenes Untersuchungsmaterial setzt sich zusammen aus 47 Fällen. Die überwiegende Mehrzahl betraf das Alter zwischen 40 und 50 Jahren (16 Fälle) und oberhalb des 51. Lebensjahres (13 Fälle), vereinzelte unter 20 (2 Fälle) zwischen 21 und 30 (8 Fälle) zwischen 30 und 40 (9 Fälle). In 14 Fällen war schon makroskopisch an der von der E p betroffenen oder an den anderen Herzklappen eine chronische oder rezidivierende E verrucosa rheumatica erkennbar. In 7 Fällen — und interessanterweise in allen Fällen über 50 Jahre — war makroskopisch eine E verrucosa simplex oder eine Zwischenform zwischen dieser und einer E p diagnostiziert worden. So bestand hier schon am Sektionstisch der Verdacht, daß in diesen Fällen aus einer primären E verrucosa simplex sekundär eine E p entstanden sei.

### 3 Mikroskopischer Befund

Aus unserer bisherigen Darstellung der E p geht hervor, daß sie nach Schrifttum und eigener Beobachtung nach Anamnese oder makroskopischem Befund häufig auf vorangehende, bestehende oder schon abgelaufene nichtbakterielle E-Formen aufgepfropft ist. Darum ist ihre Histologie so komplex. Eine Entwirrung gelingt nur durch Vergleich mit den einfachen, von uns schon geschilderten Formen der E. Wir gliedern die Darstellung der komplizierten mikroskopischen

Befunde unserer histologisch verarbeiteten 38 Fälle von Ep dementsprechend nach der Frage ob und wie oft wir histologische Strukturbilder vorfanden die für E serosa E verrucosa simplex der F verrucosa rheumatica charakteristisch sind Da die Ep primär meist nur eine Klappe — überwiegend die Aortenklappe — befallt aber dann kontinuerlich oder durch sog Abklatsch das vordere Mitralsegel ergreift eignen sich zum Studium der Beginne einer Ep besonders diese Abklatsch E Ferner stehen für die Erfassung des Beginnes benachbarte makroskopisch von Exerescenzen freie Abschnitte einer betroffenen Klappe zur Verfügung

**Serosa Entzündung** Eine flächenhafte Ödembildung mit Kollagenschwund und Zell- und Kernuntergang liegt in allen von Exerescenzen oder Polypen betroffenen Herzklappen bald im Subendothel bald in tiefen Schichten benachbarter Klappenabschnitte vor Nur wird die von uns oben bei der E serosa beschriebene reine Form selten angetroffen (Abb 78 u 79) Vielmehr zeigt die seröse Durchtränkung unscharfe Begrenzung teilweise schon fibrinöse Insudation bei oberflächlicher Warzenbildung Wucherung von Histiocyten oder Fibroblasten oder beginnende Hyalinbildung oder wir finden Übergang in Granulationsgewebe und dann auch gelegentlich Infiltration durch Granulocyten Dabei ist das Verhalten der Grundsubstanz außerordentlich wechselnd von homogener Beschaffenheit und Farblosigkeit bis zu feinkorniger Granulierung wolkiger Basophilie und Vacuolenbildung Es gibt keine von einer Ep betroffene Herzklappe bei der solche Befunde einer umschriebenen E serosa fehlen

**Fibrinöse Entzündung** Bei keiner anderen Form ist eine flächenhafte fibrinöse Insudation des Subendothels in solchem Ausmaß zu beobachten wie bei der E F Entsprechend der Größe der Exerescenzen und Polypen die ja oft eine Länge von mehreren Zentimetern aufweisen ziehen an deren Oberfläche saumartig breite Bänder entlang aus Fibrin und Nekrose (Abb 80) Sie zeigen auffallend gleiche Breite und meist ebenso auffallend scharfe Grenze nach der Tiefe Wohl nach dem Alter des fibrinösen Insudats nach Maßgabe des Beginnes oder einer schon fortgeschrittenen Nekrose findet sich bei Azan-Färbung noch der leuchtend rote Farbton oder ein schmutziges Rot oder Violett Ebenso wie bei der flächenhaften serösen Entzündung der Ep finden wir hier selten die reine Form der

und geschwollenen Histiocyten Außerdem lassen sich in ihm in sehr wechselndem

neuen Querschnitten (Abb 81) —

zundung können wir sowohl

Außen- und Innenfläche der

an der Oberfläche einer Klappe besteht dementsprechend nur aus erhaltenem F-fibrinosa beschriebenen Typ und besteht dementsprechend nur aus erhaltenem oder nekrotischem Fibrin ist also noch frei von Bakterien oder Granulocyten

**Rheumatische Entzündung** Diese ist im Gegensatz zur serösen und fibrinösen Entzündung keine obligate Erscheinung der Ep Wohl finden wir Histiocytenwucherung Fibroblastenvermehrung und capillare wie auch dickwandige Gefäße wie wir gleich weiter unten zu schildern haben Die morphologische Trias der rheumatischen Entzündung ist also insoweit im morphologischen Bild der Ep schon vertreten Aber einmal fehlt im Gros der von uns untersuchten die

Ausmaß ulceröse Prozesse bei E p auftreten im neueren Schrifttum nicht mehr. Manche Beobachter bezeichnen das Vorkommen von Klappengeschwüren bei

Hinweise gegeben daß eine E p nur oder mit Vorzug kongenital mißbildete Aortenklappen nämlich solche mit nur zwei statt drei Taschen leidet — ein Gesichtspunkt der heute ganz an Bedeutung verloren hat — und die Frage erörtert ob eine Verschmelzung von 2 Aortenklappen auch durch den Entzündungsprozeß bei E ulcerosa zustande kommen kann (BISHOP und TRIBEK



1936 GROSS 1937 KOLFTSKY 1941 1943) Hiernach kann beides vorkommen. Die differentialdiagnostischen Kriterien soll das Schema veranschaulichen das wir der Veröffentlichung von KOLETSKY (1943) entnehmen (S 58)

Unser eigenes Untersuchungsmaterial setzt sich zusammen aus 47 Fällen. Die überwiegende Mehrzahl betraf das Alter zwischen 40 und 50 Jahren (15 Fälle) und oberhalb des 51. Lebensjahres (13 Fälle) vereinzelte unter 20 (2 Fälle) zwischen 21 und 30 (8 Fälle) zwischen 30 und 40 (9 Fälle). In 14 Fällen war schon makroskopisch an der von der E p betroffenen oder an den anderen Herzklappen eine chronische oder rezidivierende E verrucosa rheumatica erkennbar. In 7 Fällen — und interessanterweise in allen Fällen über 50 Jahre — war makroskopisch eine E verrucosa simplex oder eine Zwischenform zwischen dieser und einer E p diagnostiziert worden. So bestand hier schon am Sektionstisch der Verdacht daß in diesen Fällen aus einer primären E verrucosa simplex sekundär eine E p entstanden sei.

### 3 Mikroskopischer Befund

Aus unserer bisherigen Darstellung der E p geht hervor daß sie nach Schrifttum und eigener Beobachtung nach Anamnese oder makroskopischem Befund häufig auf vorangehende bestehende oder schon abgelaufene nichtbakterielle E-Formen aufgepfropft ist. Darum ist ihre Histologie so komplex. Eine Entwirrung gelingt nur durch Vergleich mit den einfachen von uns schon geschilderten Formen der L. Wir gliedern die Darstellung der komplizierten mikroskopischen

echte rheumatische von pseudorheumatische Entzündung zu trennen. Auf Grund solcher mikroskopischer Analyse teilen wir unsere Fälle in solche bei denen in der von einer Ep betroffenen Herzklappe schwere rheumatische Narben oder noch floride rheumatische Entzündung vorliegen. Die zweite Gruppe umfaßt Fälle, bei denen in der von einer Ep betroffenen Herzklappe keine mikroskopischen Anzeichen für abgelaufene oder bestehende rheumatische Erkrankung erkennbar sind, dagegen eine akute Herzklappenentzündung des selben Herzens floride rheumatische Erscheinungen bietet.



Abb 80. Aortenklappe 2.3 (L. ul. r. polyposa). Typ. der Klappenpolypen mit fl. entzündl. E p. Entzündung an der welligen Oberfläche. Innerhalb der Fibrinablagerungen e. a. g. ä. r. l. e. n. Abschn. d. u. t. r. o. n. b. o. n. a. u. f. w. e. i. t. z. a. h. l. r. e. i. c. h. e. K. o. k. k. e. n. h. a. u. f. e. n. G. r. a. n. u. l. o. s. e. w. i. e. l. c. h. e. t. u. n. g. i. n. d. e. P. o. l. y. p. e. n.

- I 1 Rheumanarbe + Ep 12 Fälle
- 2 Rheumarezidiv — Ep 4 Fälle
- II 1 Ep der einen Rheumanarbe der anderen Herzklappe 4 Fälle
- 2 Ep der einen Rheumarezidiv der anderen Herzklappe 6 Fälle
- III Keinerlei Zeichen für Rheumanarbe oder Rheumarezidiv 12 Fälle

**Granulierende Entzündung.** Wenn man das histologische Gesamtbild einer voll ausgeprägten Ep ins Auge faßt, so stellt es — wie wir schon erwähnten — einmal den Zusammenschluß der ebengeschilderten einzelnen Entzündungsformen und Erscheinungen dar. Zusätzlich aber findet sich ein *Granulationsgewebe* mit allen wechselnden Charakteristika eines solchen. Während die seröse Entzündung

die Klappenschichten ab und erreicht niemals die Klappen selbst, sondern nur die Fibrinablagerungen. Sie grenzt an die beschriebenen Bänder nekrotischen Fibrins oder an deren Histiocytenraum. Sie setzt sich zusammen aus Granuloeyten, Lymphocyten, Histiocyten und Fibroblasten und meist sehr zahlreichen Capillaren. Das Verhalten der elastischen Fasern wechselt. Nur in Ausnahmefällen ist

typische Anordnung dieser Trias zum andern ist stets mehr als diese vorhanden, nämlich ein Granulationsgewebe. Es gibt Falle oder Polypen, bei denen Teilstücke völlig das Bild einer E verrucosa rheumatica bieten. Aber es verhalten



nahe Oberfläche und große Teile  
schonhaftes fibrinöses Insudat  
an Schließungsrand zu Klappen  
(30 ×)

sich eben nur Teilabschnitte so. Zwar beobachten wir gelegentlich im Schnitt ein fibrinöses Insudat mit typischer Palisadenstellung von Histiocyten an der Basis (Abb 82 u 83). Aber weiter in der Tiefe folgen dann entzündliche Infil-

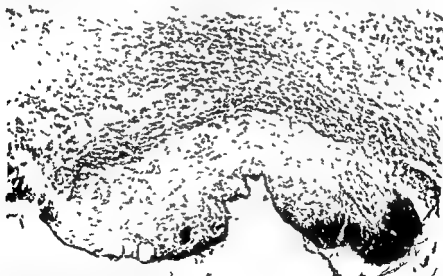
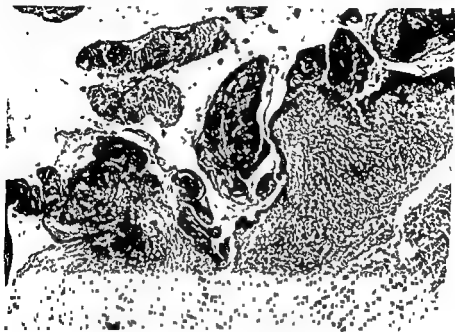


Abb 79. Starke Vergrößerung eines Teilanschnittes von Abb 78. Die beiden Warzen zeigen typische seröse Entzündung mit Untergang von Kernen und Fasern. links mit erhaltenem Endothel, rechts mit beginnendem fibrinösem Insudat und Epithelverlust. (60 ×)

tration oder Granulationsgewebe. Dann überschneiden sich alle Entzündungsformen der E in ungeordneter mosaikartiger Zusammensetzung. Es gelingt trotz dem — allerdings erst nach eingehender und recht mühevoller Untersuchung zahlreicher Klappen und Polypenabschnitte — mit weitgehender Sicherheit



Transversystem noch in größeren Abschnitten erhalten. Meist ist die elastische Lamelle völlig aufgesplittert in zahlreiche eng parallel oder weit auseinander gelegene Fasern. Oder letztere sind auf wechselnd große Strecken unterbrochen. Bei fortgeschrittenen Fällen fehlen sie weitgehend und sind nur noch als kleine Bruchstücke vorhanden (Abb. 84 u. 85). Das Verhalten und Vorhandensein von elastischer Lamelle und elastischen Fasern der subendokardialen Schicht ist von ausschlaggebender Bedeutung für Fortschreiten und Ausmaß der Nekrose. Diese bleibt so lange auf das Subendothel und die hier gelegenen breiten Fibrinbänder



beschränkt, als noch elastische Fasern als „Grenzlamelle“ vorhanden sind und als solche wirken. Sind die elastischen Fasern der ehemaligen elastisch-fibrösen

FACHL. BÜCHER

Klappenperforation. Denn die oft mächtigen, polyposen „Exkreszenzen“ und „Vegetationen“ sind in der Worte ureigenster Bedeutung „herausgewachsenes“, „vegetiertes“ Klappengewebe und keine durch Abscheidung aus dem stromenden Blut erfolgte Thrombenbildung! Das beweisen die in allen den bizarren Auswüchsen der Polypen vorhandenen Bruchstücke elastischer oder kollagener Fasern

Bestand der grobanatomischen  
und Schwund der elastischen  
von Klappengewebe oder



Abb 8 Aortenklappen 40 J. ♂ (F. verrucosa rheumat. ca. d. r. Mitrals u. d. Aort. klappen) und F. ulcero-polyposa) Kombination von warzenförmiger E. serosa (links) u. t. b. fibrinosa und fleckenhaften / bräunlichem Oberflächenexsudat (Mitte) und mass. Abklüftungsthromben (rechts) (30 x)



Abb 87 Starke Vergrößerung eines Teils ausser unten von Abb 8. Die hellen gr. Bn. Warts. u. gr. f. br. Gänge. I. dat an der Oberfläche und teilweise n. d. r. T. f. von e. dentikel. e. Proliferat. I. r. H. l. e. y. n. als I. w. e. l. e. n. t. y. p. o. l. e. n. r. h. e. u. m. a. t. i. c. h. e. s. R. e. z. I. v.

oder Silberfibrillen oder alter Klappengefäße sowie der oberflächennahen Lauf dieser Gewebelemente (Abb 86) Die oft mächtige Größe und I



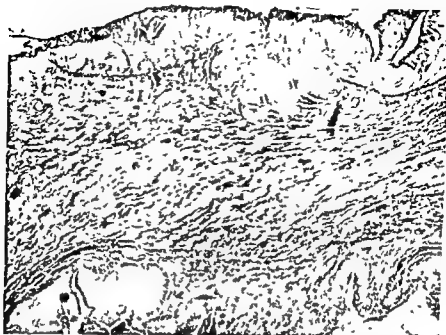


Abb 84 Aortenklappen mit  $\pm$  ulcerosa (Polypen) Flächhaftes fibrinöses Insudat an der Oberfläche und Unterflache des Polypen Elastica Färbung Fragmentation und Aufspaltung der elastischen Lamelle des Insudates das fibrinöse Insudat liegt als Beweis daß es sich nicht um Thrombenablagerungen, sondern um ein Gewebsinsudat handelt (90 x)



Abb 85 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 84 Elastica Färbung Völlige Aufspaltung der elastischen Lamelle innerhalb des fibrinösen Insudates Zahlreiche Fragmente elastischer Fasern liegen verstreut in Fibrin (360 x)

Polypen wird bestimmt von Entwicklungsgrad und Mächtigkeit des Granulationsgewebes im Polypenstock, und zwar mehr von Histocyten und Fibroblasten

wucherung und Gewebsneubildung als von der leuko oder lymphocytaren Infiltration. Diese Neubildung von Granulationsgewebe überwiegt gewöhnlich die Nekrose. Nur hier und da haben wir völlige Oberflächen- und Tiefennekrose.

Bezirke. Daraus geht hervor, daß eine sekundäre bindegewebige Organisation solcher Nekrosen nicht eintritt, jedenfalls nicht wenn sie statt im Granulationsgewebe im hyalinsklerotischen Gewebe des ehemaligen Klappengrundstockes



Abb. 86. Aortenklappe 48 J. g. (E. ulcero-polyposa). Lichtmikroskopischer Zerschnitt. Auffaserung und teilweise Verdoppelung der elastischen Fasern, deren Enden noch in das aufgebrochene fibrinöse Infiltrat hineinführen (30 $\times$ ).

erfolgten. Es ist derselbe Vorgang, den wir in anderen Organen mit hyalinsklerotischem Gewebe bei Eintritt von Nekrose beobachten. Man zunehmende Neubildung kollagener Ausheilung haben wir nie beobachtet. Nach histologischen Untersuchung ab um zu jener Stelle eines Polypen an der Oberfläche. Man krypte noch oder wieder neu eine kleinschriebene Filmmurze oder ein flaches, hartes Fibrinbeet findet. Das ist auch der Fall bei langdauernd mit Antibiotika behandelten, nicht lebensgefährlichen gewordenen Erkrankungsfällen.

keit sind am gleichen Paraffinblock die Nachuntersuchungen nicht gleichzeitig ausführbar. Die Sprödigkeit alter mit Sklerose einhergehender Gewebe ist eine große Schwierigkeit der exakten und es ist histologisch vorzuziehen, daß

ein dichtes Gewirr feiner elastischer Fibrillen, die aus der Klappe in senkrechter Richtung bis an die Oberfläche der Auflagerung emporsteigen. Damit ist der Beweis erbracht, daß es sich hier nicht um eine echte thrombotische Auflagerung handelt, sondern um eine alterbindegewebige Verruca. Die seltene Durchdringung dieser Gewebsbestandteile ist indes eine so weitgehende, daß es schwer ist, die beiden Komponenten zu trennen (S. 237).

Diese ausgezeichnete Beschreibung von 1876 hat heute nach 30 Jahren sowohl für die *F. verrucosa simplex* logische Gültigkeit.

They are essentially

(1926) teilen zunächst

rheumatic in type

akuter bakterieller Endokarditis bei 80 Sektionsfällen

found in the leaflets in acute rheumatic end

thromben (CLAWSON, BRILL und HEITZEL)

74 Fällen von Endokarditis 34mal in der Aorta

34mal fand sich eine starke alte Klappenverkrüftung, 40mal keine klinischen oder anatomischen

Zeichen einer alten Klappenkrankung. Makroskopisch beschreiben sie nur 32mal Ulceration.

25mal Verkalkungen in the thrombotic material and in the old hyaline scar tissue. "Calcium

is frequently found in definitely active vegetations and even in association with bacteria.

In 1/3 der Fälle auch small firm vegetations of the rheumatic type. Sie machen

ferner exakte Angaben über die unterschiedliche Lokalisation rheumatischer und bakterieller

Endokarditis, die wir nicht bestätigen können. Von 46 makroskopisch untersuchten Fällen zeigten

35 typische rheumatische Veränderungen. In der Besprechung weisen sie darauf hin, daß

kein scharfer Unterschied besteht zwischen bacterial lesions and rheumatic ones" und

ferner: The study of serial sections from early cases gives one a strong impression, that

the inflammation begins with

tation (S. 228). LINCOLN

Endokarditis nach Herzimplantation

torien und findet in 10-20%

ationsgewebe. In 7 Fällen fand

mit streptokokkenhaltigen Fibrin

Exsudat offensichtlich ganz oder

Klappengefäßen (S. 577). In

tiefer Valvulitis von denen die

nach der Klappenoberfläche zur

HUGHES und ALBOTT (1930) sind der Anschauung, daß bei der *F. verrucosa simplex*

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

en E  
betr  
Wegen  
Grenze

Ed  
ab  
den  
rod  
h

—

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

von Eysenbach

valvulite mitiale (S 15) die wir schon oben wiedergaben (S 169) *Isaacs*

" "



Beobachtung empirisch erschlossen weil solche Embolien typische anamische Infarkte meist ohne eitrige Einschmelzung hervorzurufen pflegen. Zu dieser Auffassung paßt die weitere Erfahrung daß bei Ep grobanatomische Zeichen

schauung die Milz bei Ep am Sektionstisch über wiegend nur die Zeichen der Stauung und mikroskopisch nur in einem Teil der Fälle eine Reticulumzell vermehrung. Wir werden auf die Frage Sepsis bei der Ep später erneut ein zugehen haben

Unter den Organen die am häufigsten von anamischen Erweichungen und anamischen Infarkten betroffen sind stehen Milz Nieren Gehirn und Mesen  
liegen vor von CLAWSON  
BUDAY (1929) NATHAN

G  
in  
V  
kr  
er  
de

htige  
Ver  
raux

der Bas.  
Entzünd  
lare Thr

echten Embolien « mais nous les considerons comme relativement rares et n'acceptons pas qu'elles régissent de façon habituelle la marche de la maladie »

zosischen Forscher berechtigt wie wenig Mühe verwendet wurde Embolie von  
... der und das Mißverhältnis der  
eren Unsere eigenen Unter  
seit wir vorausgreifend schon  
und WOLF für einen Teil der  
Das gilt besonders auch für

solch  
ohne  
gefu  
Arte  
bei  
die  
Gru

vorlagen  
Embole  
falls eine  
dung wie  
reis auch  
dern auf  
VOLHARD

(persönliche Mitteilung) konnte mehrere Fälle beobachten bei denen u. e. Frommel  
schlegelfinger durch Penisillungabe verschwanden und auch bei Hinzukommen  
vermehrter Stauungserscheinungen nicht neu auftraten. Das gleiche gilt für die  
sog. embolische Herdnephritis. Laible n auf die wir gleich noch einzugehen

haben. Dasselbe meint wohl auch Tschilikov (1930) mit seinem Hinweis, daß es eine vasculare Form gibt, bei der die Gefäßveränderungen überwiegen trotz bestehender E. Es liegen also nicht nur Hinweise, sondern Befunde vor für eine berechnigte Annahme, daß einmal bei E p andere Gefäßbezirke als das Herz vom

Rec die Bed

in welchem zeitlichen Verhältnis die Erkrankung der Herzklappe und der peripheren Gefäßwand zueinander und zur gemeinsamen Krankheit stehen, kann zunächst nur aufgeworfen und muß Klärung zugeführt werden — Zum gleichzeitigen *Aneurysmen*, die wir nach der Reihe erwähnen (STENGEL und WOLFRATH und GORR (1949))

Die Beteiligung der Nieren bei Ep ist so altes klinisches und anatomisches Erfahrungsgut und seit den Befunden von BÄHR (1931) besonders im Blickpunkt des Interesses, daß wir auch hier nur einige prinzipielle Fragen anführen. Die Angaben über die Häufigkeit von diffuser Glomerulonephritis und von Herd nephritis Lohlein schwanken im Schrifttum nach Maßgabe der Zahl der Fälle und der Beobachtungszeit. CLAWSON und BELL (1926) fanden unter 80 Fällen von Ep in 58% eine Herdnephritis, BELL (1932) unter 67 Fällen in 64,8% eine diffuse Glomerulitis, in 52,8% eine embolische oder fokale Glomerulitis. BRASS (1940) unter 130 Fällen in 56 Fällen eine LOHLEIN Nephritis (s. später). Bei den Befunden und in der Deutung der Histologie der Herdnephritis scheint sich erst allmählich eine Revision der alten Anschauungen anzubahnen.

zwischen Größe der Vegetationen und Auftreten  
bei gonorrhöischer E. des rechten Herzens beob.  
Nigro nicht sicher nachweisbar w

rm  
: of  
on

45

häufigste bei akuten  
embolische Genese der

Da wir hier die E und nicht die Nephritis zu besprechen haben verzichten wir

Substrats an Herzklappe und Glomeruluscapillare wie auch an Arterienwänden  
weiterer Gefäßbezirke hervorhebt

Von den übrigen Organen die häufiger eine Mitbeteiligung bei Ep zeigen

und proliferative Gefäßwandentzündungen aufzeigen konnten. Keiner dieser  
Forscher und auch wir selbst nicht leugnen das Vorkommen von echten Em-  
bolien. Eine Entscheidung ist jedoch heute noch nicht zu treffen ob sie einen  
großen oder — wie wir mit BRASS annehmen — nur einen sehr kleinen Raum ein-

der E verlegt wird (LIBMAN ISTAMANOWA BRASS)

Es mag verwunderlich erscheinen daß wir das Myokard an letzter Stelle auf-  
führen. Dies entspricht jedoch seiner Bedeutung in der Reihe der mitbeteiligten  
anderen Organe bei der Ep. Auf Vorkommen und Häufigkeit rheumatischer  
Granulome haben wir schon hingewiesen (S 176). Als weitere Befunde werden  
Coronarveränderungen und embolen mit Muskelnekrosen und interstitielle Myo-  
karditis beobachtet.



Absceßchen, teilweise mit intravasalen Bakterien. Es ist nun bedeutsam, daß er solche Herde nie bei „echten Viridansfällen“, sondern ausschließlich bei anderen Erregern vorfand. Er nimmt hier echte Embolie oder metastatische Keimansiedlung an (S. 57).

Unsere eigenen Untersuchungen des Herzmuskels betrafen 15 Fälle und jeweils 5 Stücke

Überblicken wir abschließend nochmals die Befunde in den verschiedenen Organen und ihre Beziehung zur *E. p.*, so schwindet die früher angenommene Abhängigkeit der einzelnen Organerkr.

gehörigkeit zu einem Krankheitsgeschehen der Gefäßwand in nur örtlich verschiedenen Gefäßprovinzen erkennen. Die Bevorzugung bestimmter Gefäßprovinzen ist dabei ebenso auffallend wie richtunggebend für weitere Forschung. Stehen doch heute noch Bakterien und ihre Toxine, andere chemisch toxische Substanzen, Protein und Antigenwirkung auf der einen Seite, Allergie und Parallergie, sowie der nichts präjudizierende Sammelbegriff der allgemeinen „Reaktionslage“ andererseits zur Erregung.

Am Sektionstisch wie bei anatomisch-pathologischen Diagnosen werden wir zukünftig statt von „sekundären Embolien“ von „begleitender thrombosierender Arteritis und Arteriolitis“ zu sprechen haben.

## 7. Klinische Bedeutung.

Keine andere Form der *E.* hat so im Brennpunkt des klinischen Interesses gestanden als die *E. p.* Das gilt gleichermaßen für die theoretischen wie praktischen Belange der Klinik. Wir können in dem kaum mehr überschaubaren klinischen Schrifttum hier nur zu den bisherigen Lehrmeinungen, zu einigen uns wichtig erscheinenden Fragen sowie zu den klinischen Folgerungen unserer neuen Ergebnisse Stellung nehmen.

Während EDENs (1929) noch der Darstellung SCHOTTMÜLLERs (1928) und LIDMANs (1925) folgt und in vereinfachender Klarheit nach ausschließlich klinischen Gesichtspunkten die *E. p.* als „*E.* ohne Neigung zur Ausheilung“ kennzeichnet — während BRUCE PERRY (1936) eine Differenzierung

allgemeinen E p

ulceröse Klappenprozesse  
ungen in Gelenken vor D  
ulcerösen E', eine „septica

„Rheumatische Formen, aus dem Bereich  
I Rheumatoid“ (S 270) Sie kommt  
eine E ulcerosa auf Grund verloren  
vor allem gegen Streptokokken Die  
Anergie gewichen = So kommen

Diese kurzen Auszüge zeigen die große Divergenz der Einteilung und Formen  
grenzen die eigentlich bei allen Klinikern ein Loslösen von der Einteilung der  
genugend muß das anatomische Rüstzeug für den Kliniker sein, daß es solche  
Abwandlung erfährt

Auf Grund unserer Ergebnisse erscheint für die Klinik wichtig, daß in jedem  
Einzelfall einer E p abakterielle und sicher entzündliche Vorerkrankungen vor  
liegen, die erst durch eine zusätzliche Bakteriämie zu einer ulcerösen und poly  
posen Form gelangen D  
ist das Gebot der Zuk  
Antigen und Antikörper  
fachen E-Formen sind — um mit SIEBECK zu sprechen — bis heute für den  
Kranken und den Arzt stumm Der Anteil der latenten rheumatischen E ist  
dabei hoch anzusetzen Bakterieller Infekt und anschließende Bakteriämie

dieser so wichtigen Frage ausgebreitet und kann nur durch umfangreiche Ge  
meinschaftsarbeit von Fachkräften angegangen werden Bis dahin ist ein noch  
weiter Weg, sind alle theoretischen und praktischen Angaben über ursachliche  
Zusammenhänge, ätiologische Fragen und vor allem zeitliche Begrenzungen eines  
Beginnes der E p nur Mutmaßung und entbehren jeglicher wissenschaftlicher  
Kritik

Daß sogar eine E p für den Kliniker stumm sein kann, geht aus unserem  
Beobachtungsgut hervor 11 Fälle wurden teilweise monatelang von Fachärzten  
mit Strophanthin auf „Myokardschaden“ behandelt, ohne die E p zu erkennen  
4 Fälle erschienen klinisch nur als alte Vitien Diese 13 Fälle erfuhren keine anti  
bakterielle Therapie Das ist  $\frac{1}{4}$  unseres Materials an E p

## VI. Pathogenetische Faktoren der granulomatösen Endokarditis.

### 1. Das endogene Keimreservoir.

Voraussetzung für die Besiedlung der Herzklappen mit Bakterien ist ein Keim  
eintritt in die Blutbahn Die Frage, woher diese Keime dauernd oder inter-

Definitionskriterium angesehen wurde. Meist handelt es sich um thrombophlebitische Prozesse bei denen die dauernde oder periodische Abgabe von Keimen ins Blut dem Verständnis keine besonderen Schwierigkeiten bereitet. Wir verweisen diesbezüglich auf die klassische Sepsisliteratur. Eine Sonderstellung in dieser Hinsicht nimmt aber die subakute bakterielle Endokarditis ein. Hier haben wir fast nie einen Sepsisherd, dessen klinischer und pathologisch-anatomischer Zusammenhang mit der Herzklappeninfektion in dem Maße evident wäre wie bei den akuten septischen Formen. Die Fälle in denen eine klinisch nicht zu überschende örtliche Infektion als Streuherd bei einer subakuten bakteriellen Endokarditis erschlossen werden kann gehören zu den Ausnahmen. Die Krankheit befallt fast immer Menschen die in der Anamnese zunächst keinen Hinweis auf die Eintrittspforte der Erreger geben können. Auf der anderen Seite drängt sich der Unterschied zwischen subakuten und akuten Formen auch in bezug auf die dabei vorherrschenden Erregertypen auf. Septische Endokarditiden entstehen fast immer durch Keime die normalerweise im menschlichen Körper nicht oder nur selten vorkommen ohne Krankheitserscheinungen auszulösen (pyogene Keime) während die Endocarditis lenta zu 90% von Erregern unterhalten wird deren Identität mit den bei jedem Menschen normalerweise vorkommenden bedingt pathogenen Saprophyten wir heute wenigstens für einen großen Teil annehmen müssen (Viridansstreptokokken, Enterokokken). (Eine gewisse Sonderstellung nimmt nur die Coliendokarditis ein.) Während also bei der septischen Endokarditis das Keimreservoir von akut entzündlichen Prozessen dargestellt wird die kaum zu übersehen sind fungieren bei der Endocarditis lenta als Streuherde entweder die normalerweise von Keimen besiedelten gesunden Schleimhäute oder ganzlich blande dem klinischen Nachweis oft entgehende Infektionsherde die auf Grund ihrer Unauffälligkeit und ihres überaus häufigen und multiplen Vorkommens bei Gesunden im Einzelfalle nur schwer eine Rekonstruktion bzw. rückblickende

Mundhöhle des Darmes usw. nur zögernd und rein diskutierend erwogen worden. Daran änderte auch die Lehre von der Fokalinfektion eigentlich nichts Wesentliches. Diese nur zögernd und vag formulierten Zusammenhänge sind in den 20er Jahren trotz ihrer Aktualität weder klinisch noch experimentell auf breiterer Basis bearbeitet worden. Schuld daran trägt die überspitzte Doktrin von dem spezifischen Erreger der Endocarditis lenta (s. Abschn. B III 5) die nur den Streptococcus als Herkunft dieses (1926) raumten zwar das Vorkommen von transitorischen Bakteriämien auf Grund an gynako die Ein solche

Bei der dabei zu behandelnden Frage ist zunächst festzustellen inwie weit die normale Bakterienbesiedlung der Schleimhäute sowie subklinisch verstreute Infektionsherde der bei der Orte feststellen lassen. enen Keime normaler es bekannt daß die e Blutplatte vergrünen normale Mundhöhle (ANDREWS und HORDER 1906). Die diesbezüglichen älteren Untersuchungen über diese Frage lassen im wesentlichen aber nur ein Urteil über

den H- und A-Gruppen, die in der Mundhöhle vorkommen, t die Bakteriologie  
) betroffen. Auch  
n an Darmstrepto-  
kokken. Eine Untersuchung, die die normalen Standorte der verschiedenen  
Streptokokken erfassen will, hat für unsere Fragestellung nur Wert, wenn sie mit  
den neuzeitlichen Typisierungsmethoden (serologisch und biochemisch) durch-

daß sie als vorläufig geklärt angesehen werden können.

Die normale Mundhöhle enthält so gut wie immer vergärende Streptokokken  
der Viridansgruppe. Das üblicherweise untersuchte Material sind Rachen-  
abstriche.  
kommen  
ihnen an  
im Rache-  
Typen kommen.  
Arbeit (24 Stämme aus der Mundhöhle und 54 Tonsillenstämme) fanden RABL  
und SEELEMANN (1949) in Bestätigung ihrer früheren Befunde erneut das Vor-  
herrschen des *Salivariusstreptococcus*. Enterokokken und B-Streptokokken

in Polysaccharid bildende als mit-  
für die Endocarditisfrage so wichtige  
der gesunden Mundhöhle nicht an-  
getroffen wird, ist bereits erwähnt. Die übrigen zur Viridansgruppe gehörigen  
Untergruppen (*equinus* und *thermophilus*) haben häufigkeitsmäßig nur eine  
geringe Bedeutung. Vielleicht kommen die im Tierdarm lebenden Species *bovinus*  
und *equinus* bei Stallpersonal im Rachen durch Staubinhalation häufiger vor  
(RABL und SEELEMANN 1950). Gegenüber der überragenden Bedeutung der  
eindeutlich festbaren Gruppen in der Mundhöhle

gesunden schwanken sehr die  
nehmen (POEMER 1949). Diese  
D (1950) gemacht. Die übrigen  
Häufigkeit offenbar wesentlich  
zurück, wenngleich aus der POEMERSchen Arbeit ersichtlich ist, daß in geringen  
Prozentsätzen der untersuchten Personen jede Gruppe auch in der Mundhöhle  
nachgewiesen werden kann. Nur für L- und F-Strepto-

kapitalkontomvelischen  
beit von RABL und SEEFL-  
MANN (1950) zu erwähnen, die auch hier das Vorherrschen der *Salivarius*-Unter-  
gruppe feststellten, wobei die Häufigkeitsverteilung der biochemischen Typen

**Endocarditis lenta** Am seltensten tritt in den Zahnherden der Typ V auf — ebenfalls in Übereinstimmung mit der Häufigkeit dieses Erregers im stromenden Blut. Enterokokken werden von den Autoren in den Zahnherden etwas öfter als

Viridansstreptokokken diagnostiziert werden, deshalb läßt sich über die Häufigkeit der echten anaeroben Streptokokken heute kein sicheres Urteil abgeben (s. auch SCHICK und FISCHER 1929). Schließlich sei das Vorkommen von Pneumokokken erwähnt, die nach MOSE in 16% der Endokarditisfällen vorkommen. MATHIAS und ZULL (1933) geben 7,4% an. Die Besiedlung ist sicherlich gering. Uns ist nur die Endocarditis bekannt, bei der die Infektion nach Zahnextraktion von der Mundhöhle ausgegangen war (KARSHOW 1930). Die übrige Flora der Mundhöhle ist für unsere Fragestellung nicht von grundsätzlicher Wichtigkeit, weitere Angaben findet man bei GINS (1949).

Die Untergruppen der Viridansgruppe werden nicht nach dem Vorkommen nach, sondern nach der Häufigkeit im normalen als auch in der Endokarditisflora. Die Untergruppen der Viridansgruppe sind in der Endokarditisflora in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten serologischen Befunden von SOLOWEY (1942) sowie SELBIE und Mitarbeitern (1949) die Kongruenz der Typenhäufigkeit zwischen Mundhöhle und erkrankter Herzklappe betonen, widersprechen diesen Befunden die Angaben von NIVEN und WHITE (1946) sowie WHITE und NIVEN (1946) beträchtlich. Der von diesen Autoren in über 40% der Endokarditisfälle aufgefundene Streptococcus lactis ist in der normalen Mundhöhle sowie im Darm nicht anzutreffen.

Die Untergruppen der Viridansgruppe sind in der Endokarditisflora in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten serologischen Befunden von SOLOWEY (1942) sowie SELBIE und Mitarbeitern (1949) die Kongruenz der Typenhäufigkeit zwischen Mundhöhle und erkrankter Herzklappe betonen, widersprechen diesen Befunden die Angaben von NIVEN und WHITE (1946) sowie WHITE und NIVEN (1946) beträchtlich. Der von diesen Autoren in über 40% der Endokarditisfälle aufgefundene Streptococcus lactis ist in der normalen Mundhöhle sowie im Darm nicht anzutreffen.

Die Untergruppen der Viridansgruppe sind in der Endokarditisflora in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten serologischen Befunden von SOLOWEY (1942) sowie SELBIE und Mitarbeitern (1949) die Kongruenz der Typenhäufigkeit zwischen Mundhöhle und erkrankter Herzklappe betonen, widersprechen diesen Befunden die Angaben von NIVEN und WHITE (1946) sowie WHITE und NIVEN (1946) beträchtlich. Der von diesen Autoren in über 40% der Endokarditisfälle aufgefundene Streptococcus lactis ist in der normalen Mundhöhle sowie im Darm nicht anzutreffen.

faciens scheint seltener zu sein. Dieses Überwiegen des glycerinaceus gilt auch für das Duodenum. Im übrigen kommen im Darm auch levanbildende Salvariusstreptokokken vor, und zwar lassen sie sich in erheblichen Mengen im Stuhle nachweisen, wobei allerdings ein Selektivnährboden Voraussetzung ist. Unter Varianstypen der Streptokokken findet man häufig die Enterokokken, welche innerhalb der Streptokokkengruppe wieder die Enterokokken ihre Anwesenheit braucht keine Krankheitsercheinungen auszulösen. Sie können aber unter Umständen heftige Cystitiden verursachen (§ Abschn B, III, 4). Auch hier überwiegt der glycerinaceus. Gelegentlich findet man Viridansstreptokokken. Ihr Vorkommen im Harn ist oft als Ausscheidung bei Bakteriämien zu erklären. Nach RABL und SEELEMAN (1949) kommen Streptokokken in der Gallenblase selten vor. Ihr Vorkommen soll in keinem ursächlichen Zusammenhang mit Gallenblasenentzündungen stehen. Es kommen Viridansstreptokokken und En-

Untersuchungen (BOHMIG 1948, LITZENMEIER 1951) findet man häufig Streptokokken in der Gallenblase bei Überwiegen der Enterokokken

Bezüglich des weiblichen Genitaltractus schließlich haben RABL und SEELEMAN (1949) eine größere Untersuchung vorgelegt. In der normalen Urethra, Vaginal- und Vulvaderm kommen

Streptokokken der Gruppe A, B, kokken werden vor allem bei Puerperalinfektionen gefunden. Im gesunden Genitale sind sie selten anzutreffen. Zum Unterschied von den im gesunden Genitale vorhandenen *Salivariusstreptokokken* und *Enterokokken*, die durch Schmierinfektion ins Genitale gelangen, erfolgt hier der Infektionsweg nach Ansicht der erwähnten Autoren meist hämatogen. Ausführliche Literatur findet sich bei RABL und SEELENMANN (1949) sowie ROEMER (1949).

sehr exakt erbracht werden kann, ist die Argumentation für den Darm schwerer und nur indirekt zu führen.

## 2. Bedingungen des Keimeinbruches in die Bluthahn.

Einbrüche aus dem Keimreservoir (transitorische Bakteriämien) können bei den verschiedensten Gelegenheiten erfolgen. Sie kommen nach Traumen ebenso vor wie ohne erkennbaren Anlaß bei Gesunden und Kranken. Daß Strepto-

deutungen hat man die Streptokokkenfunde in der Blutbahn richtig interpretiert als passagere Einbrüche mit sehr kurzer Verweildauer im Blutstrom ohne erkennbare direkte Beziehung zu der Pathogenese der rheumatoiden und rheumatischen Entzündung. Wir erwähnen als Beispiel die aufsehenerregenden Befunde von CECIL NICHOLS und STAINSBY (1929) die bei 78 Patienten mit rheumatoider Arthritis in 61% der Fälle Streptokokken aus dem Blut zuchten konnten. Erst die scharfe Kritik von DAWSON, OLMSTEAD und BOOTS (1932) hat die seinerzeitige Bedeutung dieser Befunde zum großen Teil annulliert. Ähnlich häufige Streptokokkenbefunde hatten auch SURANYI und FORRO (1928). REITH und SQUIER (1932) berichteten daß bei Patienten die als focusverdächtig angesehen werden mußten 27% der Blutkulturen positiv waren während bei einer Kontrollgruppe sich nur 12% als positiv erwiesen. Diese Zahlenangaben sind durchweg viel zu hoch sie konnten später nicht bestätigt werden. LICHTMAN und GROSS (1932) teilten mit daß bei den allerverschiedensten Krankheitsgruppen durchweg in 5—8% positive Blutkulturen mit unvollständig hämolysierenden Streptokokken auftraten. WEIL (1941) erbrachte in 85% positiven Streptokokken nachweis. Diese Zahlen dürften den durchschnittlich aufgefundenen Werten am nächsten kommen sie entsprechen auch den Werten die SWIFT und KINGSLELLA (1917) gefunden hatten. Wir mochten dabei einen Unterschied zwischen Krankenhauspatienten und gesunden Personen machen. Im Krankenhausmaterial sind die Blutkulturen unseren Erfahrungen nach in etwa 4—8% interkurrent positiv während wir bei ambulant behandelten Patienten nur in 1—2% transitorische Bakteriämien feststellen konnten. Das Hauptkontingent dieser ohne faßbare Ursache interkurrent verlaufenden Bakteriämien stellten vergrünende Streptokokken der Viridansgruppe. An zweiter Stelle rangieren die Enterokokken während andere Keime kaum angetroffen werden. (Es ist dabei zu bedenken daß die Bewertung der Staphylokokken übervorsichtig erfolgen sollte da sie die häufigsten Kontaminationskeime sind. Sie sind jedenfalls bei passageren Bakteriämien viel seltener als die Streptokokken.) Diese Befunde wurden aber seinerzeit nicht mit der Pathogenese der subakuten bakteriellen Endokarditis in

raschend großen Zahl von Patienten mit bakterieller Endokarditis in der Anamnese Zahnextraktionen oder Tonsillektomien nachzuweisen waren (КАРДИНОВ 1930, РУСЕТОВ 1930, БЕРНШТЕЙН 1932, THAYER 1931, BECK 1932, WEISS 1934). Die kasuistische Literatur ist seither ins Ungemessene angeschwollen und tatsächlich hat sich die Meinung daß Bakterieneinbrüche nach Mundoperationen zu einer Herzklappenbesiedlung führen können in der Klinik durchgesetzt bevor auf breiterer Basis nachgewiesen werden konnte daß Keime anlaßlich operativer Traumen aus dem stromenden Blut auch tatsächlich herausgezuchtet werden können. Zwar hatte bereits SEIFERT (1925) berichtet daß bei verschiedenen Einsisionen und Drainagen von Abscessen unter 204 Fällen bei 45% Bakteriämien feststellbar waren und nach Appendektomien von 43 Fällen 21% positive Blutkulturen ergaben. Ähnliche Befunde hatten in England BARRINGTON und WRIGHT (1930) erhoben die nach urologischen Eingriffen Bakteriämien feststellten. Für die Mundhöhle hat RICHARDS (1932) Bakteriämien beschrieben die nach verschiedener Irritation des Zahnfleisches und der Tonsillen auftraten. FRAXTE und KELLER (1935) brachten aber erst 1935 die Arbeit von OKELL mit, die zeigte daß Patienten nach daß innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation der Fälle Keime im Venenblut zu finden waren. Diese waren hauptsächlich um Streptokokken der Viridansgruppe.

dansgruppe BURKET und BURN (1937) hatten unter 204 in gleicher Weise untersuchten Fällen nach Zahnextraktionen nur 17% positive Resultate. PRESSMANN und BENDER (1944) konnten dagegen bei sofort nach der Extraktion erfolgender Blutentnahme bei 83% ihrer Fälle Bakterämien nachweisen. Über ähnlich hohe Prozentsätze berichtet auch ELLIOTT (1949) der bei 86% der Extraktionsfälle Bakterämien beobachtete. HIRSH und Mitarbeiter (1949) sahen in 34% der Fälle Bakterämien. ROTH und Mitarbeiter (1950) bei 17 von 25 Fällen (= 64%). RHOADS (1948) bei 32% von 25 Patienten. McENTEGART und PORTERFIELD (1949) fanden bei 200 Fällen 54mal eine postoperative Bakteriämie. Weitere Angaben bei PALMER und KENPF (1939), CLAUETT und SMITH (1941), RHOADS und SCHRAM (1949), DRIAK (1950). Wir selbst stellten bei 51 Patienten in 47% positive Blutkulturen fest.

schwerer Alveolarpyorrhoe 10 0% bereits vor der Operation eine Bakteriämie

o r n. Muta al haben dies MURRAY und MOOSVICK (1941)  
mit Alveolarpyorrhoe ließ sich nach  
% im Arterienblut eine Bakteriämie

nachweisen

FELD dem Zustand der Schleimhaut wenig Bedeutung für die Einbruchshäufigkeit zumessen und vor allem die Intensität des operativen Traumas als wichtigsten Faktor betrachten (Zahl der gezogenen Zähne, Dauer der Operation, eventuelle Knochenaufmeißelungen usw.) so ist das keineswegs ein grundsätzlicher Widerspruch. Die Häufigkeit, Quantität sowie Dauer des Bakterieneintritts hängen von beiden Faktoren ab. Keiner von diesen kann aber zu Vergleichszwecken abgeschätzt werden, da jeder Maßstab fehlt.

hinzü (VILLARDO 1938) so daß bei Infiltrationsanästhesie durch die lokale



Barriere und die gesteigerte periphere „clearance“ die Nachweismöglichkeit postoperativer Keimembrüche geringer wird. In der Tat haben BURKET und BLUM (1937) zeigen können, daß die Rate an positiven Blutkulturen nach Zahnextraktionen bei Verwendung von Leitungsanästhesie 15% beträgt, während die bei der Schleimhautinfiltration nur 6,5% ausmacht. Das allgemein niedrigere Ergebnis zum Unterschied der hohen Zahlen von OKELL und ELLIOTT (1935) wird zum Teil dadurch erklärt, daß die letzteren Autoren Narkose anwendeten.

Entsprechend den in Abschn. B I, 5 geschilderten Tierversuchen ist für diese postoperative Bakteriämie ein rasches Abklingen der Keimzahlen unter die Nachweisbarkeitsgrenze zu erwarten. PRESSMANN und BENDER (1944) die bei unmittelbar nach der Zahnextraktion erfolgender Blutabnahme bei 83% der Fälle Keime züchten konnten, hatten bei den 10 min nach der Operation entnommenen Proben nur noch 33% positive Ergebnisse. Über ähnliche Befunde berichten auch HINSH und Mitarbeiter (1949). Unmittelbar nach dem Eingriff waren 34% der Kulturen positiv, nach 10 min 22% und nach 30 min noch 8%.

In allen diesbezüglichen Untersuchungen hat sich stets eine überwiegende Häufigkeit der Viridansstreptokokken feststellen lassen. So züchteten unter 28 positiven Kulturen PRESSMANN und BENDER 21mal *Streptococcus viridans*, 1mal  $\gamma$  hämolytische Streptokokken, 4mal *Staphylococcus albus* und 3mal Pneumokokken. Die Ergebnisse der übrigen Autoren zeigen teilweise einen noch höheren Anteil an Streptokokken der Viridansgruppe. Wir selbst haben bei 51 Fällen von Zahnextraktionen innerhalb der ersten 3 min nach der Operation Blut entnommen und mit der in Abschn. B I, 4 geschilderten Technik verarbeitet. Bei 24 Fällen hatten wir positive Blutkulturen (= 47%). In der vor der Zahnextraktion entnommenen Kontrolle zeigte ein Fall Pilzfaden, die übrigen Kontrollen erwiesen sich als steril. Zum überwiegenden Anteil handelte es sich bei unseren postoperativen Bakteriämien in Übereinstimmung mit der Literatur um das Auftreten von Streptokokken der Viridansgruppe (18 Fälle = 31%). Einmal züchteten wir einen  $\alpha$  hämolytischen *Streptococcus* der serologischen Gruppe A und 4mal grampositive Stäbchen, die teilweise nur anaerob wuchsen, aber keine Typisierung erlaubten. In einem Fall konnten wir zwei biochemisch und kulturell divergente Viridanstypen züchten. 5mal hatten wir bei gleichzeitigem Fund von Viridansstreptokokken gramnegative Kokken der apathogenen *Neisseria* Gruppe und einmal denselben Befund in Gegenwart von Pilzfäden. Reinkulturen von *Neisseria* haben wir nicht erlebt. Einmal züchteten wir einen zarten mikroaerophilen *Streptococcus*, der nicht näher differenzierbar war. Bei diesen Resultaten ist zu bemerken, daß wir keine Fälle von schwerer Gingivitis unter den Patienten hatten, wie ja auch die im Vergleich zu OKELL und ELLIOTT (1935) sehr niedere Zahl unserer Bakteriämien vor dem Eingriff zeigt. Aus unseren Befunden geht ebenso wie aus der Literatur hervor, daß entsprechend dem Überwiegen der Viridansflora in der Mundhöhle diese Keime weitaus am häufigsten in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Die Steigerung der Zahlen bei schweren Eingriffen, Stomatitis usw. besagt zunächst nur, daß unter bestimmten Bedingungen die Bakteriämien offenbar massiger sind und etwas länger andauern. Wir müssen aber bei jedem Eingriff in der Mundhöhle mit einem Einbruch von Viridansstreptokokken in die Blutbahn rechnen. Darüber hinaus kann es nach den berichteten Tatsachen nicht zweifelhaft sein, daß eine ganze Reihe von Bakteriämien ohne jeden operativen Eingriff ebenfalls von der Mundhöhle ausgeht, wobei offenbar schon physiologische Traumata zur Auslösung des Einbruchs genügen können. Es ist erstaunlich, daß diese Ergebnisse in Deutschland zwar gelegentlich zitiert, aber kaum nachgeprüft worden sind. Versuche einer genaueren Typisierung innerhalb der Viridansgruppe fehlen leider bislang auch in den meisten aus-

landischen Arbeiten Eine gewisse Orientierung gibt lediglich die Arbeit von PORTERFIELD (1950), der 80 aus Operationsbakterämien stammende Streptokokkenstämme genauer zu typisieren versuchte Unter diesen befanden sich je einmal Gruppe F und G sowie einmal ein levanbildender Salvarius, 11 Stämme wurden als schlecht

Die gleichen Auto

1 H Streptokokken,

1mal Enterokokken, 3mal bovis (nicht sicher), 3mal Streptococcus s b = Typ II Der Rest war schwer klassifizierbar Auffällig ist daß ein wesentlich höherer Anteil der T... von 29 Stämmen) als bei... hier treten also die schon der Mundhöhle vorherrschenden

Streptokokken und die ungleiche Verteilung der dextranbildenden Stämme bei der Bakteriämie und der Endokarditis Wir können aus diesen Befunden zwar noch nicht den Beweis führen daß bestimmte Species, unabhängig von ihrer Häufigkeit und ihrem mengenmäßigen Anteil in der Mundhöhle, eine besondere Neigung hatten, in die Blutbahn einzubrechen oder gar die Herzklappe zu besiedeln Die Differenzen der Typenhäufigkeit legen uns aber dringend nahe, diese Fragestellung an einem großen Krankengut nachzuprüfen

Die Verteilung der Stämme nach der Häufigkeit zeigt zwar noch immer das überwiegende Auf

treten der Viridansstreptokokken (von 38 Fällen 12mal) aber zugleich auch an

dere Arten als nach Zahnextraktion Vor allem fällt auf, daß die Rate an hemo

lytischen Streptokokken der Gruppe A viel höher ist als bei den Bakteriämien

nach Zahnextraktion (7 Fälle unter 38) Dies ist zu verstehen, wenn man erfährt,

daß das Krankenmaterial von ELLIOTT (1938) zu 64% hamolytische Strepto

kokken in den Tonsillen nachweisen ließ (86% davon Gruppe A, vereinzelt Gruppe B und C) Die vor der Operation angelegten Kulturen ergaben in 85% positive Befunde, die aber unseres Erachtens zum größten Teil als Kontamination zu betrachten sind Die zur Tonsillektomie kommenden Patienten haben wohl in jeder Klinik einen hohen Prozentsatz hamolytischer Streptokokken in den Tonsillen, da ja die Indikation zur Operation meist auf Grund entzündlicher Veränderungen gestellt wird Dieses konnten wir an 127 operativ entfernten Tonsillen zeigen Bei 101 Fällen fanden wir hamolytische Streptokokken, davon 94 gleichzeitig mit vergrünenden Streptokokken (BOHMIG 1948) Trotzdem ist es bemerkenswert, daß auch von den Tonsillen die vergrünenden Streptokokken in einem größeren Anteil in die Blutbahn einbrechen Vielleicht liegt dies am Mengenverhältnis

Bezüglich der Bedingungen des Einbruchs aus dem Darm sind unsere Kenntnisse lückenhaft ELLIOTT (1939) zitiert in diesem Zusammenhang eine Reihe älterer Untersuchungen, die ergeben haben, daß bei verschiedenen Versuchstieren schon die Nahrungsaufnahme genügt, um Bakterieneinbrüche aus dem Darm in die Blutbahn zu veranlassen Ob diese aber über das Portalssystem gehen oder über die Lymphbahnen unter Umgehung der Leber, wissen wir nicht sicher Die Leber filtert sicher einen erheblichen Teil ab Inwieweit örtliche Entzündungsvorgänge am Darm Einbrüche begünstigen, ist auch nicht genau bekannt, wenn gleich die Arbeiten von DOLD (1934) über die Vitalinhibition hier neue Wege

gewiesen haben. Interessant sind aber in diesem Zusammenhang die Versuche von KINSELLA und MUETHER (1938) die zeigen konnten, daß bei Hunden nach chirurgisch erzeugter Herzklappenverletzung die Verfutterung von unvollständig hämolysierenden Streptokokken genugte, um eine bakterielle Endokarditis mit diesem Keim als Erreger zu erzeugen. Die Identität der verfütterten und des aus der Klappe isolierten Stammes wurde agglutinatorisch erwiesen.

Es ist verständlich, daß der am Krankenbett tätige Arzt nach diesen Erfahrungen die Frage stellen wird, welche Rolle nun eigentlich die chronisch entzündlichen Herde der Fokalinfectionslehre für die Einbrüche von Mikro-  
 von „Foci“ die ohne  
 1 massiver verlaufen  
 1 die in die Blutbahn

eingedrungenen Keime — es handelt sich, wie berichtet, meist um vergrünende Streptokokken — was ihre Herkunft betrifft keineswegs mit Sicherheit dem einen oder anderen Infektionsherd zugeordnet werden können, da ja z. B. in der gesunden Mundhöhle dieselben Keimarten vorkommen wie in den pathologischen Prozessen innerhalb der Mundhöhle. Wenn wir also eine passagere Bakteriämie von Viridansstreptokokken bei einem an chronischen periapikalen Ostitiden leidenden Patienten feststellen, ist damit ein Hinweis auch nur auf die wahrscheinliche Herkunft des Keimes nicht zu geben, um so mehr, als aus den oben erwähnten Befunden klar hervorgeht, daß bereits die Schleimhaut der Mundhöhle unter physiologischen Bedingungen (Kauen usw.) als Einbruchsort in Betracht kommt. Ein anderer Weg wäre die Untersuchung mittels Blutkultur einer sehr großen

mit einem größeren Unsicherheitsfaktor belastet sein) unter Umständen konnte bei dieser Anordnung die Rate an transitorischen Bakteriämien bei statistisch signifikanten Unterschieden ein Urteil erlauben. Leider fehlt eine umfassende Neuuntersuchung in der Art wie sie seinerzeit REITH und SQUIER (1932) unter-  
 nommen haben. Wie erwähnt, scheinen uns heute die älteren diesbezüglichen Untersuchungen nicht einwandfrei durchgeführt zu sein. Die Tatsache, daß LICHTMAN und GROSS (1932) bei 9 außerordentlich differenten Krankengruppen

wobei z. B. die  
 „akuten Poly-  
 hung von An-

amkern, läßt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß praktisch bei allen Menschen (bei den meisten wird sich ein chronisch entzündlicher Herd nicht ausschließen lassen) transitorische Bakteriämien vorkommen. Vorläufig besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß außerhalb der Schleimhäute befindliche chronisch entzündliche Herde oder zu Spontanbakteriämien führen als das

Auf diese Daten müssen wir uns in der Dis-  
 „Herde“ der Fokalinfectionslehre als Keim  
 die sekundäre Besiedlung der Klappen be-  
 schranken, wollen wir nicht in Spekulationen verfallen. Nach den erwähnten

wie Kauen, zu einer Bak-  
 ter festzustellen, daß sie  
 setzt sind wie die Mund-  
 OSSLE (1939) sowie SIEG-  
 r Herde lassen die An-  
 massiveren Keimeinbruch

nahme gesondert zu  
 jedenfalls nicht eindeutig zu

Wenn damit gesagt wird daß wir vor allem in bezug auf die entzündete Mundschleimhaut mit Sicherheit gehandelt und massivere Bakteriamien bei physiologischen Belastungen beweisen können so wird das den Arzt niemals hindern dürfen, alle bei einem durch eine Bakteriamie mutmaßlich gefährdeten Patienten in Betracht kommenden Herde zu beseitigen um so mehr als diese auch ohne bakterielle Streuung durch ihre schädigende Wirkung vielleicht doch einen

viele an  
taftig  
wird

aber den Kranken zunächst in die größte Gefahr bringen. Angenommen, ein Kranker habe einen schleichenden fibrinösen entzündlichen Klappenprozeß bei spielsweise auf Grund eines alten Vitiums. Daß es bisher durch die Spontankolonien zu keiner bakteriellen Besiedlung der entzündlich veränderten Klappen und damit zum Bilde der Endocarditis lenta gekommen ist kann wie ausgeführt werden wird verschiedene Gründe haben von denen die Keimzahl sicherlich eine große Rolle spielt. Wird dieser Kranke nun einer Mundhöhlenoperation unterzogen so ist mit einem massiven Einbruch zu rechnen der auf Grund der höheren Infektionsdosis eher zu einer Klappenbesiedlung führen wird als die Spontankolonien die ja so geringe Keimzahlen aufweisen daß sie nur in besonderen Nährboden erfaßt werden können. Der Chirurg wird also um den Ausgangspunkt einer möglichen Gefährdung zu beseitigen eine momentane größere Gefahr in Gestalt eines operativen Eingriffes in Kauf nehmen müssen.

nichtischen Literatur immer wieder die Tendenz erkennbar Prophylaxe zu treiben, d. h. bei allen Fällen in denen eine Klappendisposition als Vorbedingung der Besiedlung angenommen werden muß (kongenitale Herzfehler alte Vitien) bei unvermeidlichen operativen Eingriffen die Bakterienstreuung durch antibakterielle Mittel zu verhindern oder herabzusetzen. Lokale antibakterielle Behandlung des Operationsgebietes mit Desinfizienten ist völlig wirkungslos und setzt die Häufigkeit der Keim invasionen nicht herab (BURKET und BURK 1937). Dementsprechend ist vor allem versucht worden, durch vor

sonamiden keine Reduktion der Anzahl der positiven Blutkulturen. Die Beobachtungen bei Sulfonamidgabe lediglich ein etwas rascheres Verschwinden aus der Blutbahn. CLEMENT und MONTGOMERY (1945) berichten sogar über einen

bei Penicillinschutz lassen es deshalb unseres Erachtens als wünschenswert erscheinen, daß das größere Gewicht auf die Penicillingabe nach der Operation gelegt wird, da ja Penicillin den Keimeinbruch selbst offenbar nur unvollkommen verhindert. ROTH und Mitarbeiter (1950) haben aus praktischen Gründen (Möglichkeit der oralen Verabreichung) das Aureomycin als „antibiotischen Schirm“ empfohlen. Einen Tag vor der Operation werden täglich 5

teils gegeben. Die Ergebnisse

Aureomycin hatten von 25 Patienten 17 eine postoperative Bakteriämie und mit Aureomycinschutz nur ein Patient. Dies Resultat ist um so erstaunlicher, als nach dem Wirkungstyp allein beurteilt ein besserer Penicillineffekt zu erwarten wäre (s. Abschn. C VII 1). Indessen spielt wohl die größere Wirkungsbreite des Aureomycins die Hauptrolle.

Selbstverständlich läßt sich die Prophylaxe nur bei einem beschränkten Personenkreis durchführen. Die Auswahl wird also Träger alter Vitien oder kongenitaler Herzfehler bevorzugen.

### 3. Bedingungen der Klappeninfektion.

Wir haben bereits in dem Abschnitt über den Erregernachweis ausführlich dargelegt, daß Bakterienembrüche in die Blutbahn im allgemeinen sehr schnell beseitigt werden. Die Hauptrolle spielen hier die Filtersysteme des RES zweifellos aber auch die Blutbactericide. Es ist wahrscheinlich, daß diese letztere im Zuge einer langdauernden Streuung durch das Auftreten von bactericiden Faktoren hat dieses Frage eindeutig Tatsache, daß

die Verweildauer der verschiedenen Mikroorganismen im Blute zweifellos von

samer

Endocarditis lenta

genen Erreger der akuten Formen diesen viel besser widerstehen können. Wir müssen daraus folgern, daß bei einer sekundären Besiedlung einer entzündlich

für eine Klappenbesiedlung eine anatomische Klappenschädigung ist, die beim Menschen wohl immer entzündlicher Natur sein wird (seröse oder fibrinöse Endokarditis), und die beim Versuchstier wie später ausgeführt werden soll auch chirurgisch traumatisch erzeugt werden kann, daß aber das weitere Schicksal

in bzw. Plättchen abgedeckt werden  
werden die Keime nach unseren Vor  
htet Dem örtlichen Abwehrapparat

der Klappe messen wir dabei wenig Bedeutung zu. Es ist ja ein Charakteristikum der serösen und fibrinösen Endokarditis, daß sie histologisch gesehen, verhältnismäßig reaktionsarm verlaufen. So sehen wir Fibrinbeete oder seröse Aufquellungen in gesundem Klappengewebe ohne jede Reaktion liegen. Erst bei der rheumatischen Endokarditis tritt eine cellulare Reaktion auf, die sich aber in der Hauptsache an der Grenzschicht Fibrin—Klappengewebe, also in der Tiefe der Klappe, abspielt, während die Besiedlung in den oberflächlichen Schichten

karditis durch direkte  
nierbare „sensibilisierte  
terielle Besiedlung erfol  
faßbare entzündliche Veränderungen nachweisen lassen, ist also ein sekundärer Vorgang. Ob die Keime sich auf der Klappe nun halten können und damit dem weiteren Verlauf ihren Stempel in morphologischer und klinischer Hinsicht aufprägen, hängt unserer Ansicht nach kaum von der örtlichen Abwehr der Klappe ab, sondern davon, ob die Keime genügend schnell vor der Blutbacteriocide geschützt werden. Es wird also bei schnell vermehrbaren Keimen darauf ankommen, daß die Besiedlung dann erfolgt, wenn gerade ein neuerlicher Schub der Klappenveränderung ein frischer Präcipitationsvorgang einsetzt, in den die Mikroorganismen gleichsam mit hineingerissen werden. Es ist unwahrscheinlich, daß an der entzündlich veränderten Klappe permanent Fibrinabscheidungen vorgehen stattfinden. Sie erfolgen wahrscheinlich in Schüben. Nur Keime, die die Klappe gerade zu dem Zeitpunkt eines frischen Schubes besiedeln, können sich weiterentwickeln. Damit wird gleichzeitig die Ansicht ausgesprochen, daß die serösen Klappenverquellungen, die wir als entzündlich ansehen, nur dann definitiv von Keimen besiedelt werden können, wenn das Endothel durch Aufbruch der fibrinösen Entzündung vernichtet wird, d. h. nur zu dem Zeitpunkte ihres Überganges zur fibrinösen Entzündung. Hier klafft vorläufig eine Lucke, denn wir kennen bis heute keine Befunde, die den direkten Übergang bzw. die

sonderstellung einnehmen. Wir haben bereits dargelegt, daß eine Anzahl bleiben, diese Lucke zu schließen. Wir haben bereits dargelegt, daß eine Anzahl von fibrinösen entzündlich veränderten Klappen sich bei der bakteriologischen Verarbeitung als „besiedelt“ erweisen, d. h. daß die Klappenkultur das Wachstum von Mikroorganismen ergibt, obwohl im Herzblut und in der Spülflüssigkeit



sehr wohl denkbar, daß kleine Emboli mit Bakterien in die Klappengefäße verschleppt werden und so von innen heraus ein Klappenabsceß entsteht. Wenn auch eine prinzipielle Ablehnung dieser Theorie nicht belegt werden kann, so ist doch mit der größten Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß Klappeninfektionen

therapeutischen Fragen gestreift. Welches die Ursachen dafür sind, daß in dem einen Fall die Bakteriämie im Vordergrund steht, während in anderen Fällen der Verlauf ein abakteriämischer ist, wissen wir nicht (§ Abs. 6).

#### 4. Spezielle Bakteriologie der granulomatösen Endokarditis

Die bei bakterieller Endokarditis gefundenen Erregerarten sind ungemein zahlreich. In diesem Kapitel werden wir bei den Erregern, welche ganz überwiegend akute bakterielle Endokarditiden verursachen, nur diejenigen Literaturangaben zitieren, welche sich auf die ausnahmsweise subakuten Fälle dieser Art beziehen. Zu diesen Erregern gehören z. B. die *A. Streptokokken*, *Staphylokokken*, *Pneumokokken*, *Gonokokken* sowie *Meningokokken*. Hier ist die Endokarditis fast immer als Komplikation der akuten bakteriellen E. ist so weit zurückgegangen, daß er nicht gerechtfertigt als Endokarditis in akute und

20% und 40% bewegen (§ SCHÖFF und FRITZ 1919, GERHARD 1901). Auch in

über die Signifikanz der bakteriologischen Einzelbefunde — dies gilt auch für die Epikrise — unseres Erachtens nach nur Sache der Klinik sein kann. Eine Auswertung der bakteriologischen Sektionsbefunde ist, wie in Abschn. B, II, 4 dargelegt wurde, nur im Einzelfall zulässig, kann also nicht statistisch verwendet werden, außerdem kommt der Großteil der Fälle erst nach antibiotischer Be-



Im Vergleich zu der überwiegenden Häufigkeit der Streptokokken stellen andere Erreger bei E. lenta mehr oder weniger Seltenheiten dar. Die bei dieser Erkrankung angetroffene Mannigfaltigkeit der Keime ist — abgesehen von dem Überwiegen der Streptokokken — so groß, daß verschiedentlich die Ansicht ausgesprochen wurde, praktisch jede Species könne als Erreger in Frage kommen. Hier ist Kritik notwendig. Ein Teil der diesbezüglichen kasuistischen Veröffentlichungen bezieht sich lediglich auf den oftmals, sozusagen normal-sterilen Fall als

Fall als Erreger anzusprechen ist, kann nur dann in positivem Sinne getroffen werden, wenn der Keimnachweis bei klinisch eindeutigen Bild wiederholt gelingt, und wenn bei der autopsischen Kontrolle der Keim in der Herzklappe kulturell und histologisch nachgewiesen werden kann, wobei besonderes Gewicht auf die Ausschaltung einer agonalen Bakteriämie zu legen ist (s. Abschn. B, II, 1 u. 4). Besonders wünschenswert ist natürlich zu Lebzeiten eine nachgewiesene immunbiologische Reaktion des Patientenserums mit dem betreffenden Stamm. Diese strengen Maßstäbe sind vor allem da anzulegen, wo es sich um Keime handelt, die häufig bei Kontaminationen gefunden werden (z. B. *Micrococcus albus*), oder die normalerweise als Saprophyten beim Menschen vorkommen. Ein Beispiel für den letzteren Fall gibt die Streitfrage, ob die sog. vergrünenden Diplokokken (RADL und SEELEMAN 1949) als Erreger der Endokarditis auftreten können. Die von WATSON (1951) und HILL (1951) angeführten Fälle sind nicht überzeugend, und werden deshalb nicht abgelehnt. Die von WATSON (1951) angeführten Fälle sind nicht ausreichend begründet erscheinenden Fälle nicht zitiert.

Es ist hier unmöglich, die gesamte Kasuistik (mehrere hundert Veröffentlichungen) anzuführen.

dinge JONES (1930) gegeben.

Die Literaturangaben der 2. Spalte der folgenden Tabelle beziehen sich auf subakut verlaufende bzw. Übergangsfälle zum akuten Verlauf, wobei die Zeit

Keim	Subakute Fälle Literaturanschluß	Anmerkung
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	TRUSLEY 1945	meist akuter Verlauf
<i>Micrococcus albus</i>	CUNLIFFE u. Mitarb. 1943 PENFOLD 1943	meist akuter Verlauf
<i>Micrococcus aureus</i>	HOLZMAN 1950 MATHEW 1951	meist akuter Verlauf
<i>Gaffkya tetragena</i>	BOYNTON 1950	
<i>Neisseria meningitidis</i>	GROYN 1931 FIRESTONE 1946	vorwiegend akuter Verlauf

Keim	Subakute Fälle Literaturübersicht 19	Anmerkung
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Paul 1931 COHN 1936 DAVIS 1940	vorwiegend akuter Verlauf häufige Besiedlung der Pulmonalklappe (ZIEGLER 1933, MYERS 1947)
Andere <i>Neisseria</i>	GOLDSTEIN 1934 CLARKE u. HAINING 1936 CONNAUGHTON u. ROENTRE 1939 LOEWE u. Mitarb. 1946	Verlauf meistens subakut nur 1 Fall bekannt
<i>Veillonella</i>		
<i>Escherichia coli</i>	FLETCHER 1947 SMITH 1950 HOFFMANN u. Mitarb. 1931	Verlauf fast immer akut, Klappenläsionen im Ge- gensatz dazu polypös
<i>Paracoli</i>	FRIEDMAN u. GOLDIN 1949	
<i>S. cholerae suis</i>	GONLEY u. ISRAEL 1934 FORSTER 1939	meistens akuter Verlauf
<i>S. Schottmuelleri</i>	MEYER u. HOWELL 1938 WELLS 1937	die zitierten Fälle sind Grenzfälle
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MORAGLES u. ANDERSON 1943	Verlauf meist akut (FINE 1937)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BONCIU 1937	Verlauf meistens akut (GALLONE u. GABOARDIE 1941, CROWN 1930)
<i>Dialister</i>	MAGRASSI 1946	
<i>Pasteurella tularensis</i>	WISE u. MILLER 1947	
<i>Brucella abortus</i>	WERTHEIMANN 1936 DE GOWIN 1945 HART u. Mitarb. 1951	oft subakuter, gelegentlich akuter Verlauf (ROTHMANN 1935)
<i>Haemophilus</i>	CRAVEN u. Mitarb. 1940 HUNTER u. DUANE 1946 MARTIN u. LEW 1948 MCGEE u. PRIEST 1949	Verlauf oft subakut, gelegentlich akut MILES u. GRAY 1938
<i>Bac. crassus</i> Lipschutz (DODERLEIN)	v. MARSCHALL 1938	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	RUSSEL u. LAMB 1940 eigene Beobachtung	in der Pathologie des Schweines wichtig als Endokarditiserreger
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MANDELBAUM 1932 DAVIE 1936 BEVANS u. WILKINS 1942 AUFDERMAUER 1947	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	GALAMBOS 1941 GRIETZ 1943	Verlauf meist akut (CHIARI 1935, DIJESTRA 1935, BUDINGER u. ANDERSON 1937)
Andere <i>Corynebakterien</i>	SUTHERLAND u. WILLIS SCHUBACK 1949	
<i>Clostridium welchii</i>	MORE 1943	
<i>Pleuropneumoniegruppe</i>	HERSCHBERGER u. Mitarb. 1945	
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	McDERMOTT 1945 PETERSEN u. Mitarb. 1950	
<i>Monilia</i>	GEIGER u. Mitarb. 1946	

Keim	Subkate Fülle Literaturschluß	Anmerkung
Histoplasma capsulatum	BRODERS u. Mitarb. 1943 BEAMER u. Mitarb. 1950	
Actinomyces	DELL'AQUA 1943 BEAMER u. Mitarb. 1945 WEDDING 1947	
Nocardia	ALESTRA u. GIROLAMI 1937	
Candida albicans und Rhodotorula	KÖHLMEIER 1952	

### 5. Erregerqualität und Reaktionslage. Antikörperbildung.

In der Diskussion über die Pathogenese der Endokarditis haben Worte wie „Reaktionslage“, „Immunitätslage“, „Abwehr“ u. a. eine große Rolle gespielt. Es scheint uns, als ob bei der Benutzung dieser Begriffe besonders im Zusammenhang mit der Endokarditis eine Ausweitung und Relativierung ihres ursprünglichen Inhalts erfolgt ist, so daß heute zahlreiche Autoren unter „Immunität“ ganzlich verschiedene Dinge verstehen. Auf diese Begriffsverschiebung hat unter anderen HORRIG (1951) hingewiesen. Dabei ist der Immunitätsbegriff seit den klassischen Tierexperimenten der Endokarditisforschung immer mehr erweitert worden, indem seiner Anwendung in zunehmendem Maße der Morphologie und sogar der Klinik entlehnte Kriterien zugrunde gelegt wurden. Dies hat dazu geführt, daß bei der Endokarditis heute die eingangs erwähnten Ausdrücke praktisch synonym verwendet werden. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, den Inhalt dieser Begriffe vom allgemein naturwissenschaftlichen Standpunkt aus zu diskutieren. Es ist aber notwendig, kurz die Einflüsse aufzuzeigen, die den Immunitätsbegriff in der Endokarditisforschung geformt und — wie wir glauben — teilweise auch kompromittiert haben. Bezüglich weiterer Angaben zu diesem Thema verweisen wir auf Abschn. B, III, 5 und Abschn. C, IV, 2 u. 3, E, I, 5.

In den 20er Jahren hat eine Reihe von eindrucksvollen Untersuchungen die Bedeutung der „Sensibilisierung“ für die Entstehung einer Endokarditis dargestellt (s. Abschn. E, I, 2). Hier seien nur die Experimente von WADSWORTH (1919) sowie WRIGHT (1926) genannt, die als Basis für viele spätere Vorstellungen dienten. Sie erwiesen anscheinend, daß bei intravenöser Bakterienzufuhr eine bakterielle Endokarditis erst nach Erreichen eines bestimmten Immunsierungszustandes auftritt. Später wurde dieser Immunitätszustand als besonders wichtig

gesprochen wurden (KERFER 1940).

klassischen humoral orientierten Auf-

bereiteten dem Verständnis aber große Schwierigkeiten, da unter anderem eine spezifisch immunbiologische Beziehung zwischen den heterologen Maßnahmen der parenteralen „Vorbereitung“ der Versuchstiere und den zur „Erfolgsinjektion“ verwendeten lebenden Keimen nicht angenommen werden konnte (s. Abschn. C, IV, 2).

Der erste Autor, der in Deutschland den Begriff der „Immunisierung“ der Versuchstiere im Zusammenhang mit der Endokarditis weiter zu fassen versuchte,

<sup>1</sup> Auch die von BIELING adoptierte Depressionsimmunität MORSEWORTHS (1920) darf man hierzu rechnen.

war SIEGEMUND (1923) auf Grund einer in Abschn. F I 2 erwähnten Speicherversuche. Er nahm an, daß es sich um die faßbaren Antikörper anlag eine „Erweiterung der Virulenz“ handelte, stattdessen die an gewissen lokalen Reaktionen (Herzklappen) zu verfolgen sei. Es wird in Abschn. E I 2, S. 263 nachfolgend festgestellt, daß diese örtlichen Reaktionen diejenigen Stellen betreffen, an denen virulenzinjizierten Bakterien besiedelt werden. Die Beobachtung, daß diese Reaktionen (seröse Endokarditiden) bei einer Vielzahl von Fällen zu einer Infektion geführt, daß die Zuordnung dieser Mesenchymreaktion zu einer bestimmten Immunitätslage letzteren seines ursprünglichen Charakters verliert und ausweitete bis schließlich, unter weitgehendem Verlust der morphologischen Kriterien, die Immunitätslage ausschließlich morphologisch zu fassen ist, ist nicht verstanden wurde. Diese Entwicklung wurde durch die Erscheinungen der anaphylaktischen Vorgänge (KILLY 1933) endlich gefördert. Auf diesem Boden fiel dann die bereits bekante Ansicht von der Virulenzabschwächung und Umwandlung der Streptokokken in avirulente Arten durch die Abwehrkräfte des Makroorganismus (S. 126). Zusammen mit der These von der Entstehung des akuten Rheumatismus durch die Infektion mit Viridansstreptokokken erschien damit die Frage nach der Pathogenese der Endokarditis ganz heftig beantwortet: sämtliche Formen der Endokarditis seien nur als ein und dieselbe Infektion der Herzklappe mit *Viridans streptococcus* aufzufassen, wobei der Immunitätszustand dafür verantwortlich sei, ob die Keime rasch vernichtet würden (rheumatische Endokarditis) oder sich persistierten und damit zum Bilde der *Myxomatose* führten (JACKMAN 1924, LAWSON und BELL 1926). Die Tatsache, daß später bei der bakteriellen Infektion eine Vielzahl verschiedener Erreger gefunden wurde, der gegenüber war die These von der Umwandlung einer Species in die andere verstanden hat, dann nicht etwa dazu geführt, daß man unter diesen, je nach Typ der erzeugten E (ulcerosa oder polytypica) Gemeinsamkeiten z. B. bezüglich ihrer Pathogenität suchte. Vielmehr schien diese Vielfalt erst recht zu einem weitgehenden Beseitigen der Erregerqualität zu berechtigen, dies führte zur Betonung der alleinigen Bedeutung der immunbiologischen Situation (Reaktionslage) des Makroorganismus zur Zeit der Infektion für den Typ der entstehenden E bzw. für deren klinischen Verlauf. Ein gewisser Einfluß wurde der Erregerqualität allerdings insoweit eingeräumt, als der Endeffekt der bakteriellen Einwirkung auf die Herzklappe als Resultante der Beziehung Virulenz/Resistenz konzipiert wurde (BIELKE 1936, ALBERTINI 1946). Aber auch diese Beurteilung des pathogenetischen Effekts nach den zwei Komponenten Erregerqualität und Situation des Makroorganismus bevorzugt die eine von ihnen, nämlich die als Resistenz bezeichnete insoweit, als bis zum heutigen Tag noch immer die meist abschwächende Beeinflussung der Virulenz im Sinne der früheren Variabilitätsvorstellungen durch die Faktoren des Makroorganismus (also durch die „Resistenz“) behauptet wird (ALBERTINI 1946, GEFRE 1951, HORNIG 1951). Wir haben bereits in Abschn. B III u. C IV 3 dargelegt, daß die bakteriologischen Unterlagen dieser letzteren Anschauung einer kritischen Betrachtung nicht standhalten können. Es ist hierbei nicht verwunderlich, daß diese wie uns scheinen will, einseitige Betonung der Resistenz bzw. Immunitätslage als Hauptfaktor für das jeweilige Erscheinungsbild der Endokarditis in erster Linie von der Morphologie und Klinik vertreten wird, die ja dem Bakteriologen und Serologen gegenüber ungleich stärkere Tendenzen zu einem anthropozentrischen Unitarismus zeigen muß.

Eine kritische Betrachtung hat zunächst zu untersuchen, inwieweit die Setzung der erwähnten Betrachtungsweise richtig ist, d. h. ob

und ulcero polypose E beide durch eine Infektion der Herzklappe mit Mikroorganismen entstehen. Wir haben bereits dargelegt, warum wir diese Voraussetzung für unrichtig halten (s. Abschn. A, II, 6, C, IV, 3, E, I, 5). Die rheumatische E entsteht durch Mikroorganismen, sondern diese Organismen zwar nicht, sondern vielmals aber durch abzuwägen inwieweit Verlauf und anatomischer Charakter der sekundär bakteriellen E von der Erregerqualität und wieweit von der „Reaktionslage“ abhängen.

Hier fällt nun zweifellos auf, daß Keime, die eine hohe Pathogenität für den Menschen haben und an anderen Stellen heftige, meistens exsudativ eitrige Entzündungen verursachen, auch das Hauptkontingent für einen akuten Verlauf mit Überwiegen der ulcerosen Klappenzerstörungen stellen, wie A-Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Meningokokken oder Gonokokken. Ein subakuter Verlauf mit vorwiegend polypöser Beobachtung. Auch die in der gelegentlichen subakuten Verlauf zum akuten Verlauf über. Auf der anderen Seite sehen wir, daß die Klappeninfektion mit Viridansstreptokokken oder Enterokokken als Hauptvertreter der relativ apathogenen, nicht „pyogenen“ Erreger zu protrahiertem Verlauf und zur Ausbildung von vorwiegend polypösen Klappenveränderungen neben Vernarbungstendenzen und bakterienfreien serösen sowie fibrinösen Entzündungsherden führt.

Die einleuchtendste Erklärung für den — innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite — Ablauf als mehr oder weniger akute, sobald es zum Angehen der Infektion gekommen ist, eine in der Art begründete weitgehend gleichmäßige Pathogenität entwickeln, die nur in Ausnahmefällen einen gewissen Durchschnittswert überschreitet oder darunter bleibt. Weiterhin müssen wir eine gewisse durchschnittliche Abwehrfähigkeit gegen ein und dieselbe Species beim überwiegenden Teil der Menschen (vielleicht innerhalb gewisser Lebensalter, s. S. 162) annehmen, die ebenfalls nur in Ausnahmefällen extreme Abweichungen nach oben oder unten zeigt. Auf diese Weise wird es erklärlich, warum bei einer Herzklappenbesiedlung mit A-Streptokokken der foudroyante und bei Viridansstreptokokken der protrahierte Verlauf mit großer Sicherheit prophezeit werden kann, als wir Tierexperimente unbekannter können.

Es scheint sehr unwahrscheinlich, daß der prinzipiell gleichartige Verlauf beispielsweise der A-Streptokokken- und Viridansstreptokokken-Endokarditis, daß beide Faktoren (Reaktionslage und Erreger) in der überwiegenden Mehrzahl der Menschen den Verlauf der Endokarditis und ihr anatomisches Erscheinungsbild, zum mindesten was die grobe Alternative akut ulcerös oder subakut polypös betrifft, innerhalb gewisser Schwankungen von der Art des Erregers abhängt. Von der Voraussetzung der Beeinflussung des „Erscheinungsbildes“ sowie der pathogenen Eigenschaften der Erreger durch die Kräfte des Makroorganismus



verfolgt, außerdem agglutiniert und die bakteriolytische Fähigkeit des Serums bestimmt. Neben Fehlen oder Anwesenheit von Antikörperbildung wurde die Abhängigkeit der Antikörpertiter von einander unabhängiges Ansteigen der Meßbare Werte wurden fast stets erst nach einem Absinken der Keimzahl im Blute bzw. beim Übergang in das abakteriämische Stadium gefunden. Allerdings wird die Beurteilung dieser Versuche, besonders was den Opsoninindex betrifft, dadurch erschwert, daß die Patienten in der Beobachtungszeit mit Bluttransfusionen behandelt wurden. 1949 hat ROEMER bei 2 Patienten gruppenspezifische Präcipitine nachgewiesen (Gruppe D und B).

Ein Ausbau der serologischen Nachweismethoden bei der E. lenta ist gerade im Hinblick auf die abakteriämischen Formen dringend erwünscht. Die Schwierigkeiten, die diesem Verfahren entgegenstehen, haben wir in Abschn. B, III, 5 dargestellt. Sie liegen in der Tatsache, daß wir bei den Streptokokken der Viridansgruppe nur typenspezifische Antikörper kennen, wobei die Zahl der Typen noch gar nicht zu übersehen ist. Cutanreaktionen mit Viridansstreptokokken versprechen hier keinen Erfolg, weil sie zu unspezifisch sind (s. S. 162). Das gleiche gilt für den opsonischen Index.

Anhangsweise sei das Vorkommen von heterogenetischen Antikörpern (FORSMANN) im Blute von E. lenta-Patienten erwähnt (Fall von SACHS 1942). Daß die WASSERMANNsche Reaktion positiv werden kann, ist allgemein bekannt (SPANG und GABELF 1949, WYDRIN 1934). LEFEBVRE und LANDECKER (1931) gaben 7% positive Wa R an.

Zusammenfassend mochten wir feststellen, daß wir keinen zwingenden Grund dazu sehen, die pathogenetischen Faktoren der bakteriellen Endokarditis vorwiegend vom Standpunkt der Situation des Makroorganismus aus zu betrachten. Für die überwiegende Mehrzahl der Fälle liegt das Entscheidende für den Ablauf der einmal zum Haften gekommenen Infektion in den Qualitäten des Erregers. Nur in seltenen extremen Fällen mögen die individuellen Resistenzverhältnisse des befallenen Organismus für eine mit unseren Mitteln eindeutig erkennbare Milderung oder gar Ausheilung oder aber für einen besonders stürmischen Verlauf den Hauptfaktor darstellen. Der beste Beweis für die geringe Rolle dieser Faktoren ist ja gerade das völlige Versagen aller spezifischen oder unspezifischen immuntherapeutischen Maßnahmen bei der E. lenta, während wir am Modellversuch, nämlich dem mykotischen Aneurysma, nach der Exstirpation

7. Zustand des Makroorganismus bezug auf die Klappe erleichtert oder erschwert, ausgeführt haben. Leider sind die im Viridansgruppe zu erwarten

## 6. Die „abakteriämischen“ Formen.

Züchtung, ist für den Nachweis der Bakteriämie einzuhalten.

Nachschub von der Klappe her Beladung und zwar in einer gewissen Menge da zu kleine Bakterienmengen da von sequestrierten Umfänden gar nicht mehr erreichen

Dieser Fragenkomplex hat in letzter paßchen Vakuumliteratur — in einem gewissen Gegensatz zur amerikanischen — einen neuen Bedeutung gewonnen. Es zeigte sich nämlich daß bei einem großen Teil der Fälle von subakuter bakterieller Endokarditis der Keimnachweis im Blut trotz zahlreicher Wiederholungsuntersuchungen und der Anwendung aller verfügbaren Nährboden konstant mißlingt, sich mit der heutigen Technik als offenbar unmöglich erweist. Diese Beobachtungen sind nicht ganzlich neu, da die Frage nach der Ausbeute an positiven Blutkulturen innerhalb gewisser Gruppen von Kranken ist schon kurz nach dem I Weltkrieg diskutiert worden. Wie die Tabelle zeigt stehen den Angaben einiger Autoren über nahezu 100%ige Nachweisergebnisse sehr unterschiedliche Angaben anderer Untersucher entgegen. Vor allem ist die Verschiedenheit der angelsächsischen und europäischen Autoren ins Auge fallend. Die im Text zitierten in der Tabelle nicht aufgenommenen englisch-amerikanischen Arbeiten zeigen durchweg Erfolgszahlen von 80—100%.

Autor	Jahr	Gesamtzahl der Fälle	Darunter subakute	prozent	Anmerkungen
LIEBMAN	1912	7	3	97	
KASTNER	1918	16	16	100	
COTTON	1920	24	11	46	
SALES	1920	39	13	49	
MOBILWITZ	1921	10	3	30	
CHURCHMAN	1922	11	3	27	
LEWIS	1923	11	6	32	arbeitete an der selben Anstalt mit derselben Methode wie KASTNER (1918)
ISAAC HRIEGER u. Mitarb.	1924	18	14	100	
JUDMAN	1924	100	6	6	
ADLER	1925	30	10	33	
WRIGHT	1925	19	12	63	
LEWIS	1926	27	20	91	
REIDLER	1926	14	11	78	
SPANG u. GABELE	1926—1944	60	48	80	bis zu 20 Wiederholungen
HARTOCH u. Mitarb.	1927	21	11	52	
SPRIGUE	1930	20	12	60	
LICHTMAN u. GROSS	1932	23	21	91	
SPANG u. GABELE	1945—1948	90	34	42	
SCHUMACHER	1946	113	51	45	
DOVZLOTT u. Mitarb.	1947	70	36	51	
TERASSE u. Mitarb.	1947	11	5	45	
BRAMWELL	1948	20	13	65	
DIAZ u. Mitarb.	1948	90	48	53	bis zu 28 Wiederholungen (Gießplatte)
TRIAS DE BES	1949	23	10	43	
CHRISTIE	1949	209	199	95	
	1949	413	409	99	
KANTNER	1949	11	3	27	
MONCKE	1949	20	1	5	
SCHOFF u. FRITZ	1949	64	31	48	bis zu 10 Wiederholungen



Autoren	Jahr	Gesamtzahl der Fälle	Davon positive Blutkultur	% positiv	Anmerkungen
WALTER	1949	84	+ 37	44	
FRIEDBERG	1950	114	+ 83	77	
HANTSCHMANN u. TROBE	1950	21	+ 12	57	
GERMER	1951	86	+ 44	51	
SOHNICKE	1951	62	+ 19	29	Untersuchungen an unserer Anstalt, Pat teilweise von uns autopsiert

Eine Bewertung der angegebenen Zahlen ist zweifellos recht schwierig. So macht z. B. LIBMAN (1912), der über hohe Prozentsätze positiver Kulturen berichtet, den Vorbehalt, daß diese sich auf die „active stages“ (im Gegensatz zu den „bacteria-free“ stages) beziehen. Außerdem muß angenommen werden, daß manche Autoren die diagnostische Wertigkeit der positiven Blutkultur so hoch veranschlagen, daß die Diagnose ohne den Keimnachweis nur ausnahmsweise, bei nicht zu übersehenden Bildern gestellt wird, so daß in den Statistiken ein Teil der Fälle mit negativer Blutkultur gar nicht erscheint. So betonen z. B. ORGAN und DONFON (1950), daß sie für die Diagnose der subakuten bakteriellen Endokarditis eine mindestens zweimalige positive Blutkultur als *conditio sine qua non* ansehen.

Um eine einheitliche Beurteilung zu ermöglichen, mußten die Kulturverfahren, vor allem aber die Zahl der Wiederholungsuntersuchungen bei negativem Ausfall standardisiert werden. Es ist öfters vorgekommen, daß ein sicher verwertbarer Keimnachweis (mindestens zweimalige Kultivierung) sich erst nach 15 und mehr Wiederholungen ergeben hat. Bei fast allen Autoren fehlen klare Angaben darüber, nach welcher Zahl von erfolglosen Kulturversuchen der Fall als definitiv „negativ“ beurteilt wird. Dies stoßt freilich auch auf rein technische Hindernisse.

Als Beispiel für das Ansteigen der Ausbeute bei zahlreichen Wiederholungen seien die

Zweifellos treffen diese Verhältnisse aber nur auf einen sehr kleinen Teil der Kranken zu. Beim größten Teil der in Europa beobachteten Kranken erfolgt die Keimabgabe spärlich und intermittierend. Bei diesen Fällen wird dann je nach Güte der Nährboden und Zahl der Wiederholungsuntersuchungen der Kreis der als „abakteriämisch“ angesehenen Fälle einmal enger und ein andermal weiter gezogen werden.

3ten Bakteri  
weiteres mit  
klart werden

können Ein großer Teil der als negativ angegebenen Fälle ist im Rahmen der Untersuchungsmöglichkeiten offenbar dauernd ohne nachweisbare Keime im peripheren Blut

Es ist nicht verwunderlich wenn deshalb vor allem die Klinik versucht hat innerhalb der abakteriämisch verlaufenden Fälle gemeinsame Merkmale im Verlauf herauszuarbeiten und so eine Sonderform der Endokarditis herauszustellen Dabei ist meistens der Weg beschritten worden daß die hamokulturnegativen Kranken von vornherein als eine Gruppe aufgefaßt und nun weitere gemeinschaftliche Besonderheiten gegenüber den bakteriämischen Formen gesucht wurden Diese Methode verspricht wegen der Relativität des Begriffes „abakteriämisch“ keine einheitlichen Bilder In der Tat zeigen sich in der Beschreibung dieses Stadiums durch die Klinik gewisse Widersprüche Die andere verbleibende Methode besondere Verlaufsförmigkeiten zunächst ohne Rücksicht auf die Resultate der Blutkultur rein klinisch abzugrenzen und erst nach Herauswahl bestimmter Typen das quantitative Verhalten der Bakteriämie zu untersuchen erscheint konsequenter Einen Versuch in dieser Richtung hat GEMER (1951) gemacht

abakteriämischen Formen zurückzuführen während der bakteriämische Typ von dieser Morbiditätssteigerung weniger betroffen ist Dies wird aus fast allen während in der Vorkriegszeit

1921, MORAWITZ 1921, CURSCHMANN 1922 SCHUMACHER 1946 DONZLOT und Mitarbeiter 1947, PAUVESCO 1948 GOMORI und GABOR 1949 TRIAS DE BES 1949 STRAUSS 1949 CAMELIN und Mitarbeiter 1947 CAMELIN und Mitarbeiter 1949 DONZLOT und Mitarbeiter 1948 TERRASSE und Mitarbeiter 1947 SCROEN und FRITZE 1949 KANTHER 1949 ALSLEY 1948, WALTER 1949)

Als erster hat LIBMAN (1913) darauf aufmerksam gemacht daß subakute bakterielle Endokarditiden ohne das von SCHOTTMÖLLER (1910) so kategorisch geforderte Symptom der Bakteriämie verlaufen können Unter den ersten Beobachtung

LIBMAN  
teriämie  
bakteria  
nichtet

prognostisch umrissen wurde von LIBMAN die bei volliger Arbeitsfähigkeit und Wohlbefinden bei Vorliegen eines Herzfehlers in der Regel positive Blutkulturen haben Erst die genaue klinische Untersuchung deckt dann weitere Zeichen einer Endokarditis auf Diese neigen zu Spontanheilung bzw zu günstigem Verlauf Ihre Zahl soll groß sein



gehaltenen Protokollen dieser klinischen Arbeiten ist es unmöglich die pathologisch anatomischen Unterlagen der beschriebenen Verlaufsformen kritisch zu überblicken und bestimmte morphologische Charakteristika mit dem klinischen Bild zu verbinden. Es fällt nicht die unter den Zeichen einer Verdacht auf einen floriden Prozeß erweckende automatische Form einer Endokarditis ent-

puppen, haben wir mehrfach gesehen. Wir verweisen auf eigener Erfahrung auch daß in dem einen Fall einmal mehr die frisch erzielbaren Veränderungen dominieren, in dem anderen Fall die Vernarbungs- und Verkalkungstendenz im Vordergrund steht. Eine Zuordnung verlangt aber eine Abschätzung und die ist sehr schwierig. Die Nebeneinander von ulcroschupösen und fibrinos serösen Veränderungen ist in jedem Falle einmal mehr einmal weniger ausgeprägt zu demonstrieren. In einigen Fällen überwiegt doch zweifellos die fibrinöse Einschließung der Bakteriennester gegenüber den zahlreichen oberflächlich liegenden Bakterienrasen anderer Fälle. So haben wir Fälle gesehen bei denen in der Tiefe der Vegetationen Bakteriennester nämlich eingemauert erschienen und in den untersuchten Stücken kein oberflächliches bakterienbesiedeltes Ulcus nachzuweisen war. Diese Fälle hatten konstant negative Blutkultur. Daneben sahen wir aber auch Fälle, wo neben tiefen Bakteriennestern oberflächliche Bakterienrasen bestanden und bei denen zu Lebzeiten ebensowenig eine Bakteriämie nachzuweisen war. Es ist zweifellos unmöglich aus dem histologischen Schnitt abzuschätzen, warum in dem einen Fall die erwartete Bakteriämie dem Nachweis entgangen ist und in dem anderen nicht. Ebensowenig läßt sich ohne weiteres die Vernarbungstendenz im Einzelfall beurteilen. Der Keimnachweis gestattet bei

selbst in weitgehend vernarbten Klappen auch beim Fehlen von groberen frischen Veränderungen Keimnester aufgefunden werden können. Wir haben dies mehrere Male erlebt. Ein bestimmtes Vernarbungsstadium braucht also nicht immer mit der Abwesenheit eines Keimgehalts gleichzusetzen. Allerdings sind eingeschlossen

Bei diesen Fällen ist der schwierige Keimnachweis zu Lebzeiten aus dem anatomischen Bild erklärbar. Wenn andererseits die Neigung besteht, das Fehlen von Infektionssymptomen wie Fieber u. a. einfach als Folge der fehlenden Bakterien

rasen mit Fibrin abzudecken, wobei gleichzeitig die Keimnester Beschränkungen bezüglich ihres Wachstumstempos unterliegen (s. therapeutischer Teil). Wenn also durch diese Vorgänge die Keime abgekapselt und oft auch was die Ausdehnung ihrer Nester betrifft, eingeengt werden, wobei in einigen Fällen die des Gesamtprozesses überwiegen, so die Interpretation dieser Form als

wurden der Bakterien aus dem peripheren Blut fast immer ein Anstieg der Antikörper dem betreffenden Eigenstamm

weises verantwortlich gemacht worden (SWIFT 1951 PRERRY 1936 s. Abschn. B I 3 und C VI 5)

Man wird also die allgemeine Eindämmung des Infektes zweifellos dahin gehend deuten können, daß im Verlaufe der Erkrankung eine relative Immunität entstanden ist, die sich in einer gewissen Verschiebung der Beziehung zwischen dem Keimgehalt der Klappe und des Blutes äußert. Für die „abakteriämischen“ Formen der Endocarditis lenta nach dem 2. Weltkrieg gibt es unseres Wissens

nischen Standpunkt aus diesen Übergang in eine andere immunbiologische Situation willkommen heißen soll, ist eine andere Frage. Spontanheilungen Unbehandelter gehören zu den größten Ausnahmen, obwohl ihr Vorkommen erwiesen und mit etwa 1% beziffert worden ist (FRIDBERG 1948). Die Eindämmung und Lokalisierung des Klappenfehlers durch die stärkeren fibrinösen Reaktionen erschwert die antibiotische Therapie ganz wesentlich, indem sie die Bakterien in den toten Winkel der chemotherapeutischen Wirksamkeit drängt. So ist in den Fällen, in denen es nicht zur Spontanheilung kommt, die immunbiologische Zurückdrängung eine — vom teleologischen Standpunkt aus gesehen — paradoxe Reaktion, die erschwert die Chemotherapie, führt aber nicht zur Spontanheilung.

Nach diesem ist der abakteriämische Verlauf gewisser Fälle eine durch besondere Verhältnisse bedingte Spielart der bakteriellen Endokarditis. Demgegenüber wollen DIAZ und ARJONA (1949, 1950) die abakterielle subakute Endokarditis als klinisch wohlabgegrenztes Bild von der subakuten bakteriellen Endokarditis

und die hochfieberhafte Natur auch der abakteriämischen Erkrankungen und

keine hervorgerufenen Formen der Bakteriennachweis jederzeit wiederholt werden kann. Niemals sahen die Autoren den Übergang eines bakteriämischen Stadiums in ein abakteriämisches und lehnen deshalb die Zuordnung ihrer Fälle zu LEBMANS, bacteria free stage ab. 3. Das pathologisch-anatomische Bild soll gewisse Besonderheiten wie häufig diffuse interstitielle Nephritis, allgemeine obliterierende Prozesse am gesamten Gefäßsystem zeigen. Diese letzteren Angaben können unserer Erfahrung nach nicht grundsätzlich eine Abtrennung einer beson-

Prozesse verwerten

therapie in der Tiefe der Klappe doch noch Keime gefunden werden wie z. B. der Fall von GABELE (1950). Es sind hier vielmehr diejenigen Fälle gemeint die von vornherein unter dem Bilde der abakteriämischen Endokarditis verheben und bei der Autopsie im Gegensatz zu dem konstant negativen Hamokulturbefund doch noch Keime nachweisen ließen. Solche Fälle beschreiben SCHOEN (1949), SCHOEN und FRITZE (1949) sowie G. MORI und Mitarbeiter (1949). Immerhin sind die negativen Kulturergebnisse einiger Fälle für manche Autoren derart gewichtig daß sie eine Virusätiologie erwägen (DIAZ 1948, SPANG und GABELF 1948, TRIAS DE BES 1948, ANDREI und RAVENNA 1938). Neuerdings haben die spanischen Autoren (1949) bei 2 von 3 Fällen aus dem Knochenmark wiederholt

einer früher bakteriämischen Form hat demgegenüber mehr Anklang gefunden

bakteriäme free stage  
bakteriämisches Stadium  
klinischen Besonderheiten

spätere  
geht  
bal  
— im Rahmen der Wiederholungsmöglichkeiten der Leukämie

können. Das Mißlingen des Keimnachweises in der Herzklappe im histologischen Schnitt oder selbst in der Kultur schließt dabei wie aus dem Abschn. B I 3 hervorgeht, das Vorhandensein von Keimen nicht aus. Es erscheint daher vorläufig, die abakteriämischen Formen im Sinne einer Aetiologie nicht erwiesenen Penicillindosen erzielt worden sind, sprechen durchaus für die Existenz von bakteriell verursachten Endokarditiden.

Eine andere Frage ist, ob die abakteriämischen Formen auch bei den anderen Formen vorkommen können. Amisch und bei den anderen Formen sprechen dafür, daß die Patienten und nicht an den Erregern liegt. Dies ist zunächst nur eine nichts präjudizierende Annahme, denn wir haben gesehen, mit welchen Schwierigkeiten die

Begriffe Immunität und Reaktionslage<sup>1</sup> belastet sind. Von den zitierten deutschen Autoren, insbesondere von SPANO (1930), wird im Zusammenhang mit dem Problem der Resistenz angeführt, daß nach dem Kriege Männer öfters erkranken als Frauen vor allem die zum Kriegsdienst eingezogenen. Im Zusammenhang mit dem Morbiditätsanstieg bei entlassenen Soldaten nach dem Krieg hat ja BRAUNFLE (1918) die afebrile Endocarditis lenta als „pensioners heart“ bezeichnet. Danach hatten die Anstrengungen und Belastungen der Kriegszeit verbunden mit der im Kriegseuropa praktisch jedermann betreffenden zeitweisen Unterernährung eine Resistenzminderung geschaffen. Diese Ansicht ist selbstverständlich eine mehr oder weniger eindrucksmäßige. Dem entsprechend ist gegen diese Theorie ein sehr gewichtiger Einwand folgender: Der ganze Ablauf der Endokarditis bei der abakteriämischen Form wird von der Mehrzahl der Autoren als gemildert beschrieben, es sind gewissermaßen dauernde, nicht völlig gelingende Versuche der Klappe, spontan abzuheilen. Wir müssen dann aber im Widerspruch zur vorigen Annahme gerade eine höhere Resistenz und eine bessere Reaktionslage annehmen als in Friedenszeiten, um diese Tatsache zu erklären, wenn wir nicht eine Änderung der Pathogenitätseigenschaften der Erreger voraussetzen wollen — eine Voraussetzung, für die keinerlei Anhaltspunkt besteht. Der Morbiditätsanstieg für sich allein betrachtet ist zwar in auffälliger und eindeutiger Weise mit den Kriegzeiten in Zusammenhang zu bringen, aber über den Rahmen dieser statistischen Feststellung hinausgehende Angaben zu machen, ist heute nicht möglich. Nach unseren Darlegungen wäre die beste Erklärung in einer Häufung der zur Keimhaftung disponierenden abakteriellen serösen und fibrinösen Klappenentzündungen zu sehen. Daß eine erhöhte Exposition der Klappen im Sinne einer öfteren und häufigen interkurrenten Bakteriämie in Frage kommt, ist kaum anzunehmen. Es fehlen allerdings über den Zusammenhang zwischen Belastungen und Hungerzuständen einerseits und der Häufigkeit der entzündlichen abakteriellen Endokardveränderungen andererseits Untersuchungen.

Wir haben dargelegt, daß die Endocarditis lenta grundsätzlich als eine ursprünglich fibrinöse Endokarditis mit schlechter Heilungstendenz aufgefaßt werden kann, wobei die Besiedlung mit Mikroorganismen offenbar die Ursache dafür ist, daß der Prozeß des dauernden Klappenumbaus mit immer neuen Gewebeschädigungen, Fibrinablagerungen und cellulären Reaktionen nicht zur Ruhe kommt. Wir haben ausgeführt, daß für die Endocarditis lenta das *Leben* einander der verschiedensten Reaktionen charakteristisch ist. Nun verhält es sich zweifellos so, daß bei den abakteriämischen Formen oft ein gewisses Mißverhältnis zwischen der Menge der in der Klappe vorhandenen Mikroorganismen und dem Ausmaß und der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen besteht. Sollen wir hier annehmen, daß eine direkte Wirkung der spärlichen in Nestern eingeschlossener Bakterien *dies* die Klappe betreffende *bunte Nebeneinander* von ulcerösen, destruktiven und proliferativen Veränderungen auch an Stellen verursacht, die von diesen Nestern durch breite Gewebsschichten getrennt sind? Ist tatsächlich die Anwesenheit von Mikroorganismen für den progredienten Fortgang dieses serös fibrinösen, gleichzeitig mit destruktiven Prozessen laufenden Klappenumbaus eine *conditio sine qua non*? Diese Fragen können heute deshalb nicht entschieden werden, weil uns präzise Vorstellungen über die von Bakterien produzierten Noxen, die letzten Endes auf die Klappengewebe wirken, fehlen, ebenso aber auch die Kenntnisse über die kausale Pathogenese der serösen und fibrinösen (abakteriellen) Veränderungen, die so regelmäßig den ulcerös polypösen vorangehen und sie begleiten. Jedenfalls ist es sehr schwer, sich vorzustellen, wie die Bakterienbesiedlung zu gleicher Zeit an denselben kleinen Organen Läsionen von so verschiedenem histologischen Charakter veranlaßt, wie sie die granulomatos

veränderte Klinik = f  
 terien  
 zesse sta  
 gebnisse  
 jedoch regelmäßig angetroffen werden. Hier und nun bereits sehr weit in das Reich der reinen Spekulation gedrungen, denn die Zuhilfenahme von Begriffen wie „Bakterienreaktionslage“ gibt uns nun wenig mehr Hinweise, wenn wir uns nicht überhaupt entschließen annehmen, daß hier zwei Dinge nebeneinander laufen: einmal die direkte bakterielle Wirkung sowie die Superposition eines vielleicht humoralen, die abakteriellen Veränderungen auslösenden pathogenetischen Mechanismus, dessen Verbindung mit der Bakterienbesiedlung wir ebensowenig kennen wie seine Wirkungsweise auf die Klappe. Je nach Überwiegen der einen oder der anderen pathogenetischen Komponente wird dann vielleicht bei den „bakteriämischen“ Fällen die direkte Bakterienwirkung zugunsten der „indirekten“ Wirkungen in den Hintergrund treten und bei den „bakteriämischen“ Fällen der direkt der Bakterienwirkung zuzuschreibende Reaktionsprozeß überwiegen. Ob es allerdings granulomatöse Formen der Endokarditis gibt, die ohne jede Beteiligung von Bakterien entstehen (Diaz und Mitarbeiter 1948) oder unterhalten werden (Morck 1949), ist noch unklar und muß entscheiden. Der negative bakteriologische Befund verändert sich  
 Bakterien in keinem Zustand  
 muß oder daß die Organisierung mit enormer Langsamkeit  
 bislang aber keine Berichte  
 matöse Endokarditisformen  
 ierung der granulomatösen  
 werden darf diese Annahme  
 gungen der Fibrinabscheidung in dem Herzklappengeräusch besser zu überschauen sind.

## VII. Die Grundlagen der antimikrobiellen Therapie.

Die moderne Therapie der Infektionskrankheiten hat  
 Hinsicht ein Paradigma  
 antimikrobiellen Beeinflussung  
 bieten der Therapie hängt vom bestimmten Erfolg von einem rationalen  
 perimentell begründeten Behandlungsplan des Kranken ab.  
 sache zuzuschreiben  
 biellen Therapie bei d  
 sich in ihr gleichsam  
 neben klinischen  
 Höhe der F  
 Wirkungstypen  
 behandlung  
 Einzelfalles  
 bakteriologische — explorative  
 akuten Formen  
 der antibio  
 kompliziert  
 mit den P  
 Grunde soll  
 akuten bzw.



## 1. Wirkung von antibakteriellen Stoffen in vitro.

Für ein tieferes Verständnis der die Endokardistherapie betreffenden Grundlagen ist es nicht notwendig, den intracellulären Chemismus der Wirkung von antibakteriellen Stoffen zu behandeln. Es sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von HERELL (1949), KILLIAN (1948), HENNEBERG (1949), SCHÖNFELD und KIMUNG (1948), TSCHESCHE (1951) verwiesen. Es erscheint hier aber notwendig, das Schicksal einer Bakterienpopulation unter der Einwirkung verschiedener antimikrobieller Stoffe zu verfolgen.

Um die Wirksamkeit eines Stoffes gegenüber einem bestimmten Erregerstamm bzw. die Empfindlichkeit dieses letzteren gegenüber dem antibakteriellen Mittel zu charakterisieren, setzt man festen oder flüssigen Nährboden in einer Verdünnungsreihe abgestuft, den zu prüfenden Stoff zu und beimpft mit dem zu prüfenden Stamm. Die Konzentration, welche — mit freiem Auge beurteilt — das Keimwachstum eben verhindert, charakterisiert die Aktivität der Substanz bzw. die Empfindlichkeit des Stammes. Diese Methode wird für die Feststellung der Aktivität chemotherapeutischer Mittel bzw. deren Konzentration in Körperflüssigkeiten unter Verwendung eines Stammes von bekannter Empfindlichkeit auch heute noch verwendet (RAMMELKAMP und BRADLEY 1943). Bei der Feststellung der Empfindlichkeit eines Stammes operiert man mit bekannten Konzentrationen, wobei man unter Mitlaufenlassen eines Standardstammes als Kontrolle in einer zweiten Verdünnungsreihe die eben wachstumshemmende Dosis für den unbekannten Stamm feststellt (RAMMELKAMP und MAXON 1942). Ob man hierbei flüssige oder feste Nährboden in einer der zahlreichen angegebenen Methoden benutzt ist von dem gewünschten Genauigkeitsgrad sowie den speziellen Fragestellungen abhängig. Wir ziehen die Plagensglasmethode in flüssigen Nährboden mit abgestufter Konzentration vor. Die Einzelheiten der Technik müssen in den zitierten zusammenfassenden Darstellungen nachgesehen werden (s. auch HENNEBERG 1947). Bei den Sulfonamiden pflegt man die Werte in Milligrammprozent auszudrücken, beim Penicillin entweder in Oxfordeinheiten/cm<sup>3</sup> oder als Resistenzkoeffizient bezogen auf einen Standardstamm. Da besonders in der Frühzeit der Antibiotica mehrere Standardstämme kursierten, unter anderem ein Staphylokokkenstamm und ein Streptokokkenstamm, sind die letzteren Angaben nicht immer eindeutig. Die absolute Empfindlichkeit des fraglichen Stammes erhält man ausgedrückt in Oxfordeinheiten, wenn man die Resistenz des Standardstammes ausgedrückt in Oxfordeinheiten (OE) mit dem angegebenen Resistenzkoeffizienten multipliziert. Die Oxfordeinheit wurde ursprünglich als diejenige Penicillinmenge bezeichnet, die in 50 cm<sup>3</sup> Fleischextraktbouillon das Wachstum des Standardstammes (Staphylokokken) vollkommen unterdrückte. Über die Beziehungen zum sog. Internationalen Standard s. FINELAND (1947). Für die Antibiotica Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin findet man die Angaben meist in  $\mu$ /cm<sup>3</sup> ausgedrückt, für Bacitracin in Einheiten/cm<sup>3</sup> (s. WELCH 1952).

Die Methode der Verdünnung sei diese nun abgestuft oder kontinuierlich (Diffusionstest als Blättchen oder Agar Loch-Verfahren) gibt zwar einen einigermaßen reproduzierbaren Wert, der aber zunächst nur den Schluß zuläßt, daß das Inoculum einer bestimmten Größe bei einer Grenzkonzentration des Mittels eben noch an der Vermehrung gehindert wird. Eine Kritik dieser Methoden haben wir an anderer Stelle veröffentlicht (KLEIN 1952). Ob dabei das Mittel lediglich die Vermehrung verhindert oder die eingesetzten Keime direkt abtötet, ist ohne weiteres nicht zu entscheiden. Bei Verwendung flüssiger Nährboden kann eine Subkultur aus dem eben klar bleibenden Röhrchen zwar erweisen, ob noch vermehrungsfähige Keime der Einsaat vorhanden sind. Bei negativem Ausfall der Subkultur können die an der Vermehrung gehinderten Keime bei entsprechender „Labilität“ aber auch durch „normales“ Absterben zugrunde gegangen sein. Die Sterilität der Subkultur muß also keineswegs ein abtötender Effekt der zugesetzten Substanz sein. Dies gilt vor allem für sehr kleine Einsaaten (s. Abschn. B I 2). Erweist die Subkultur das Vorhandensein lebensfähiger Keime, so ist noch immer kein eindeutiges Urteil über eine allein vermehrungsbehindernde (bakteriostatische) oder abtötende (bactericide) Wirkung abzugeben. Es kann = B sein, daß das Mittel nur einen Teil der eingesetzten Population zum Absterben bringt und einen Rest verschont. Wir haben bei der Erörterung der Züchtung des Streptococcus viridans

erläutert daß ja die Frage normales Absterben (Bakteriostase) oder auf einer abtötenden Wirkung beruhendes Zugrundegehen (Bactericidie) eine Frage des Tempos ist und daß es Grenzen da

daß wenn es Übermaßes über der Glykolyse - beide Methoden haben ihre Grenzen die sie wie schon in Abschn III I 2 ausgeführt bei sehr kleinen Einsaaten ungeeignet erscheinen lassen Für unseren Fall ist es aber vor allem wichtig zu erfahren welches Schicksal die größeren Populationen erleiden denn mit solchen haben wir es auf der Herzklappe zu tun

Bei jedem neuen Chemotherapeuticum wird unter den ersten bearbeiteten Fragen die nach dem Wirkungstyp sein Es ist nicht zu leugnen daß den Begriffen bakterienstatische Wirkung und bactericide Wirkung besonders in der deutschen klinischen Literatur Dies liegt daran daß häufig auf

gesetzten Bakterienpopulation abgegeben hat dabei besonders Unklarheit gestiftet denn zahlreiche Autoren waren geneigt das in dem Verdünnungstest sichtbare Ausbleiben der Vermehrung ohne das Schicksal der Einsaat näher zu analysieren mit der dienst und ba

nehmen

muß

Mißt man die anaerobe Glykolyse ruhender in Ermangelung einer Stickstoffquelle am Wachstum verhinderter Streptokokken so ergeben sich in der gleichen Zeiteinheit etwa gleiche nur leicht abfallende Glykolysewerte Die Glykolysekurve verläuft halblogarithmisch dargestellt parallel der Achse (s Abb 85 I) Setzt man zu einem bestimmten Zeitpunkt Pepton dazu so erfolgt der logarithmische (exponentiel e) Anstieg der Glykolysekurve in der halb logarithmischen graphischen Darstellung als ansteigende Gerade entsprechen

der logarithmischen Vermehrung der lebenden Substanz (s Abb 88, K) Ein Zusatz von einem Desinfektionsmittel (z B Sublimat) wird augenblicklich die Kurve zu einem logarithmischen Abfall bringen, dessen Steilheit bei ein und demselben Desinfektionsmittel von der Konzentration abhängt. Die Zahl der Individuen nimmt exponentiell ab. Den Verlauf der Kurve verändert das Desinfektionsmittel in der logarithmischen Phase nicht. Auch hier nimmt die Zahl der lebenden Individuen exponentiell ab. Die Wirkung eines Desinfektionsmittels ist ein Summa für das, was wir unter „bakteriostatischem Wirkungstyp“ verstehen. Er ist dadurch charakterisiert, daß, unabhängig davon, ob es sich um ruhende oder proliferierende Keime handelt, augenblicklich ein von der Konzentration abhängiger exponentieller Abfall der Kurve eintritt. Setzen wir zu den ruhenden Bakterien eine Menge eines Sulfonamids, z B Supronal hinzu, die beim gleichen Nährboden erheblich über dem im Rohrchentest festgestellten Hemmungswert liegt, so erfolgt keinerlei Abfall (eigene Beobachtung). Setzen wir das Sulfonamid in gleicher Konzentration zu einer Kultur zu, die sich in der logarithmischen Wachstumsphase befindet, so erfolgt nach einer einige mittlere Teilungszeiten andauernden Latenzphase ohne erkennbare Wirkung ein Abbiegen der Kurve in die Waagerechte, d h die weitere Vermehrung wird unter dem Einfluß des Supronals verhindert. Es kommt aber zu keinem Abfall. Die Bakterien gehen aus der proliferativen Phase unter dem Einfluß des Supronals trotz der Anwesenheit einer ausreichenden Stickstoffquelle in die Ruhephase über. Diese erzwungene Ruhephase nennen wir mit HIRSCH „Bakteriostase“. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß sie nach einer bestimmten Zeit auftritt, daß das bakteriostatische Mittel an sowieso ruhenden Bakterien keinerlei Wirkung mehr auslösen kann, aber proliferierende Keime unter Erhaltung der Zahl ihrer lebensfähigen Individuen an der weiteren Vermehrung hindert.

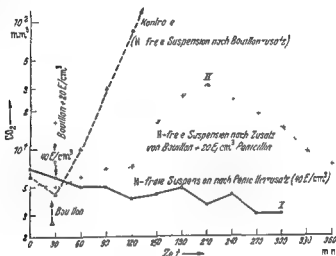
Wird ein Infektionsherd mit einem Mittel behandelt, welches auf Grund seines Wirkungsmechanismus oder in der gegebenen Konzentration bakteriostatisch, nicht aber bactericid wirkt, so ist die Vernichtung der an der Vermehrung befindlichen Keime nur durch die Intervention der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus möglich, wie das DOMAGK und HEOLER (1944) so entschieden für den Fall der Sulfonamide betont haben. Natürlich kann der Einfluß der bakteriostatischen Mittel über die reine Blockierung der Vermehrung hinausgehen und weitere Schädigungen veranlassen, die zwar noch mit dem Leben der Bakterienzelle vereinbar sind, aber trotzdem den in Bakteriostase befindlichen Keim für die Phagocytose erheblich empfindlicher machen können. Für die Verhältnisse an der Herzklappe spielen unter den natürlichen Abwehrkräften, welche die durch die chemotherapeutische Bakteriostase eingeleitete „Bereinigung“ vollenden, zweifellos die Blutleukocyten die wichtigste, wahrscheinlich die einzige Rolle. Bleibt aus irgend einem Grunde die Mitwirkung der körpereigenen Abwehrkräfte aus, z B durch Fibrinabschluß des Herdes (s S 234), so ist theoretisch zu erwarten, daß die Behandlung mit dem bakteriostatischen Mittel ein momentanes Nachlassen der Symptome bedeutet, unter der Voraussetzung, daß die Erreger nicht durch den normalen Absterbevorgang völlig reduziert werden, wird aber nach Aufhören der bakteriostatischen Wirkung ein Neuaussackern der bisher niedergedrückten Infektion die Folge sein. In der Tat ist dies durch die Erfahrungen bei der Endokarditistherapie bezeugt.

Vorwiegend bakteriostatische Wirkung.  
1930, MIRICK  
Mitarbeiter 10  
daß sie oberhalb  
aller...

... und  
amide charakteristisch,  
Mindestdosierung innerhalb  
... auch der höchsten ...

den gleichen Wirkungstyp aufweisen (HIRSCH 1942 1945) Die Konzentration hat also auf die grundsätzliche Wirkungsweise der Sulfonamide keinen Einfluß

Was nun das Penicillin, das bei der Endokarditistherapie durchschnittlich wirkungsvollste Mittel angeht so ist sein Wirkungstyp in der Anfangszeit der antibiotischen Forschung verschieden beurteilt worden In der Tat kommen bei der Beurteilung der Penicillinwirkung einige komplizierende Faktoren hinzu Diese sind 1 Der Zustand der anzugreifenden Keime (ruhend oder proliferierend) 2 die Konzentration 3 die Dauer der Einwirkung 4 die Art der Keime 5 die Art der Kultur 6 die Art der Messung 7 die Art der Beobachtung 8 die Art der Auswertung 9 die Art der Darstellung 10 die Art der Interpretation 11 die Art der Schlussfolgerung 12 die Art der Kommunikation 13 die Art der Dokumentation 14 die Art der Archivierung 15 die Art der Veröffentlichung 16 die Art der Verbreitung 17 die Art der Nutzung 18 die Art der Weiterentwicklung 19 die Art der Verbesserung 20 die Art der Optimierung 21 die Art der Perfektionierung 22 die Art der Vollendung 23 die Art der Fertigstellung 24 die Art der Abfertigung 25 die Art der Abrechnung 26 die Art der Abgrenzung 27 die Art der Abklärung 28 die Art der Abklärung 29 die Art der Abklärung 30 die Art der Abklärung



zeigte nun folgendes

1 Ruhende Streptokokken werden durch Penicillin nicht beeinflusst (Abb 88 Kurve I)

2 Kippt man zu wachsenden Streptokokken Penicillin zu, so steigt die Wachstumskurve noch eine Zeitlang an, biegt dann aber um und fällt exponentiell ab (Abb 88, Kurve II)

kurzere Zeit Wachstum und dann ein steilerer Abfall bei noch stärkeren Dosen ist die Wachstumsphase ganz kurz und wird sofort von der exponentiellen Absterbephase abgelöst. Noch stärkere Konzentrationen werden vermutlich — dieser Schluß ist erlaubt — zwar noch Zellteilungen erlauben, auf die aber dann ganz rasch Absterben erfolgt, diese entziehen sich jedoch dem manometrischen Nachweis.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Penicillin erst dann an der Bakterienzelle angreifen kann, wenn diese sich in einem bestimmten Funktionszustand — dem Zustand der Zellteilung — befindet. Diese Erkenntnis haben 1944 HOBBS und DAWSON auch dadurch illustriert, daß sie die Penicillinwirkung durch wachstumsfördernde Zusätze wie Serum, Paraaminobenzoesäure, Dextrose wesentlich steigern konnten. Ebenso erwies sich schon in den Versuchen dieser Autoren, daß Stoffe, die die Wachstumsgeschwindigkeit herabsätzen, auch die Penicillinwirkung hemmen (s. auch HOBBS und Mitarbeiter 1942). Dies ist auch dadurch ersichtlich, daß nach Erreichen einer maximalen Bakteriedichte (Ende der logarithmischen Phase) das hinzugefügte Penicillin keine Wirkung gegenüber der Kontrolle zeigt

(HIRSCH 1945). Die Wirkung des Penicillins an proliferierenden Streptokokken scheint zunächst eine bactericide. Der exponentielle Absterbeverlauf der Kurve spricht durchaus dafür (Abb. 89). In geringeren Konzentrationen aber erfolgt mit der Zunahme der Latenzzeit (Zeit zwischen dem Zusatz und Eintritt der Wirkung) ein immer flacherer Abfall der Kurve, der sich schließlich vom physiologischen Abfall nicht mehr unterscheidet, so daß also in geringeren Konzentrationen innerhalb eines sehr engen Bereichs die Wirkung als bakteriostatisch anzusehen ist. Während als maximaler Sulfonamideffekt nur Bakteriostatie eintritt und innerhalb denkbarer Grenzen eine noch so große Erhöhung der Konzentration eine Bactericidie nicht erzwingen kann, ist der maximale Effekt des Penicillins — vorausgesetzt, daß sich die Keime überhaupt in einer angreifbaren Phase, nämlich der Proliferation befinden — eine Bactericidie, die sich von der Desinfizienzbactericidie dadurch unterscheidet, daß sie erst nach einer je nach Konzentration und

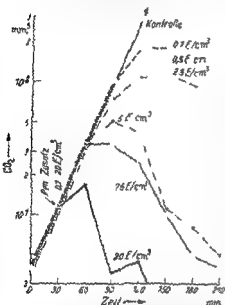


Abb. 89. Wirkung verschiedener Penicillinkonzentrationen auf viridans Streptokokken. Anaerobe Glykolyse. Rohr bestirt mit 2 cm Hefenung.

Keimdichte variablen Latenzzeit eintritt und offenbar ein gewisses Maximum an Geschwindigkeit nicht überschreitet. Es sei betont, daß der intracelluläre Wirkungsmechanismus sich von dem der Desinfizientien grundsätzlich unterscheidet. HIRSCH (1945) will deshalb die Penicillinwirkung als degenerativ ansehen, weil erst die späteren Generationen absterben. Diese orientierenden Erkenntnisse über die Penicillinwirkung sind seit 1945 bekannt. Sie sind in vorbildlicher Klarheit von HIRSCH (1945) sowie von SCHULFER (1945) am Staphylococcus entwickelt worden. Im großen ganzen treffen diese Gesetze, wie wir uns in eigenen Untersuchungen überzeugen konnten, auch für Streptokokken zu (HELM 1952).

Einige Probleme bleiben allerdings in dieser Demonstration der Penicillinwirkungswirkungsweise noch ungeklärt. Zunächst erhebt sich die Frage, ob ein Abbruch der Glykolyse bis unter die meßbare Grenze eine tatsächliche Sterilisierung bedeutet, oder ob trotzdem noch lebende Bakterien persistieren. Die Stoffwechselanalyse kann hier wegen der zu geringen Meßgenauigkeit und der relativ kurzen Versuchsdauer (vgl. HELLMAN und HERRELL 1942) keine

Neuere Untersuchungen an Viridans Streptokokken

Viridansstreptokokken bei nicht zu kleinen Einsaaten in penicillinhaltige Nährboden auch nach tagelanger Beobachtung der Kultur noch lebende Keime nachzuweisen sind (MASSELL und Mitarbeiter 1946)

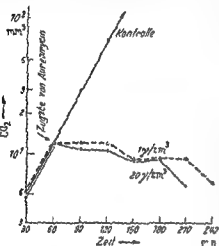
Beobachtung noch lebensfähigen Keime

Die gesamte Population durch Penicillin vollends abgetötet werden kann hängt nach dem Erreichen der maximal abtötenden Wirkung weniger von der weiteren Steigerung der Dosis als von der Größe der Keimzahl. Bei großer Absterbegeschwindigkeit (empfindliche Stämme) und kleinem Inoculum besteht bei einer gegebenen Konzentration die größte Aussicht auf Sterilisierung und bei umgekehrten Verhältnissen die kleinste. Diese ganzen Befunde laufen darauf hinaus, daß das Verhalten der einzelnen Individuen gegen Penicillin innerhalb einer Population sehr verschieden sein kann. Ein gewisser Teil von demselben Stamm besitzt offenbar eine höhere Widerstandsfähigkeit gegen die bactericide Wirkung des Penicillins. Nur so kann man erklären, daß die Zahl der Überlebenden proportional der Einsaatgröße ist.

len  
lebe  
Ich

im Rohrchentest festgestellten Empfindlichkeit. Außerdem zeigen die nach Penicillin einwirkung überlebenden Individuen eine höhere Streptomycesempfindlichkeit als der Mutterstamm.

Wir ersuchen aus diesen Befunden, daß die oben erläuterten Begriffe „Bakteriostase“ und „Bactericide“ in dem Spezialfall der Viridansstreptokokken keineswegs alle Probleme, die das Schicksal der Population betreffen in sich schließen. Innerhalb einer gewissen therapeutischen Breite hat die Penicillinwirkung zweifellos sowohl einen bakteriostatischen als auch einen bacteriiden Effekt, wobei eine rein bakteriostatische Wirkung einen theoretischen Grenzfall darstellt. Bezogen auf den rasch zugrunde gehenden Anteil von Einsaat-individuen, ist die Penicillinwirkung bacterioid, bezogen auf den andern überlebenden Anteil ist sie nur bakteriostatisch. Verschiebungen im zahlenmäßigen Verhältnis dieser beiden Anteile sind nur innerhalb gewisser Grenzen möglich.



mit einem reagieren, und denen, die bei 1 überleben nur mit Proliferationsstop reagieren, auch bei den höchsten therapeutisch denkbaren Dosen konstant. Die Frage also auf welche Weise eine Population von Viridansstreptokokken durch Penicillin in vitro am wirksamsten dezimiert werden kann, hängt von folgenden Faktoren ab:

1) Von der Hemmungsempfindlichkeit im Rohrchentest. Mit der Größe dieser Empfindlichkeit steigt a) die Absterbebeschwindigkeit und b) die Anzahl der abtötbaren Individuen. Ob die überlebenden Bakterienzellen über extrem lange Zeit im Zustand der Bakteriostase „konserviert“ werden können, ist nicht bekannt. Jedenfalls hängt dieses von dem Milieu (s. S. 240), von der „Labilität“ des Stammes und der absoluten Anzahl der Keime ab. Ein Überleben über Tage hinaus ist beobachtet worden.

2) Die Population muß die Möglichkeit haben, sich zu vermehren und damit in die „Schwümmel“ des Penicillins zu kommen. Je lebhafter die Vermehrung, um so schneller die Abtötung (vgl. dazu KLEIN 1952).

3) Von der für den betreffenden Stamm charakteristischen und gleichen Heterogenität, was die Reaktion der einzelnen Bakterienzellen auf die Penicillin einwirkung betrifft, ausgedrückt im „minimalen Anteil der Überlebenden“ oder „maximalen Anteil der Absterbenden“.

4) Die Größe des Inoculums ist neben Punkt 3 maßgebend für die absolute Zahl der am Ende der Beobachtung noch lebenden Zellen.

Bei entsprechender Empfindlichkeit im Rohrchentest hängt die Rate der Abtötung von der Rate der Vermehrung ab. Bei Viridansindividuen beträgt die Rate der Vermehrung einen geringen Prozentsatz (etwa 90 und 91).

In der Mitte zwischen beiden steht das Bacitracin (SPICER 1950, KLEIN 1952).

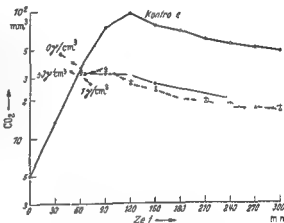
Dem entsprechen auch die klinischen Erfahrungen bei Aureomycintherapie der Endokarditis (HARVEY und Mitarbeiter 1949 HUNTER 1950) während mit Bacitracin vor allem in Kombination mit Penicillin Erfolge erzielt worden sind (WELCH 1952)

Wenn von klinischer Seite gerne der Ausdruck bakterio statische bzw. bactericide Penicillinkonzentration benutzt wird so soll dies offenbar andeuten daß der Wirkungstyp eine Frage der Dosis ist. Zweifellos stimmt diese Voraus-

Effekt Dieser kann unter bestimmten Voraussetzungen zur völligen Sterilisierung führen in anderen Fällen jedoch wird nur der Anteil der Überlebenden kleiner. Unter bactericider Konzentration ist also in diesen Fällen korrekterweise diejenige Konzentration zu verstehen bei deren weiterer Steigerung keine Erhöhung der Absterbequote mehr erfolgt.

Diese besonderen Verhältnisse betreffen wie mehrfach angedeutet auch einen Teil der Viridansgruppe und zwar geht die Absterbe geschwindigkeit parallel mit der im Hemmungstest abgelesenen Empfindlichkeit und der Quote der auch beim maximalen Effekt Überlebenden. Insoweit

gibt die Penicillinresistenzbestimmung wie sie im Routineverfahren geübt wird einen gewissen Anhaltspunkt zur Abschätzung der Aussicht mit Penicillin allein überhaupt eine Sterilisierung der Bakterienpopulation realisieren zu können. Die amerikanischen Autoren empfehlen jedenfalls von jedem klarbleibenden R. hr



Besonders die Enterokokken die ja durchweg eine sehr hohe Resistenz zeigen verhalten sich soweit es sich bisher überblicken läßt durchweg bactericide resistent bezogen auf die Menge der überlebenden Individuen.

Nach HUNTER (1950) hat Penicillin auf Enterokokken einen bactericiden Effekt ohne aber eine Abtötung aller Keime erzielen zu können. Nach Tagen lassen sich regelmäßig lebende Keime nachweisen.

Innerhalb gewisser Konzentrationen erneuten Vermehrung der Wirkung kommen. Diese Wirksamkeit bei Enterokokken bakterio statischen

Gleichgewicht führt wobei aber dann dann das Aussterben überwiegt und später eine zweite logarithmische Phase erfolgt. Aus der Abb. 92 ist das Zonenphänomen (s. unten) zu erkennen. Die maximale Absterbe geschwindigkeit



erfolgt bei 5 OE/cm<sup>3</sup>, während die Zugabe von 50 OE/cm<sup>3</sup> das Absterben deutlich verlangsamt. Offenbar liegt also hier die „bakteriostatische“ Hemmungsdosis der überlebenden Keime höher als die der Mutterkultur — eine Erscheinung, die sich von den Verhältnissen bei Viridansstreptokokken unterscheidet. Dieselbe Erscheinung bei Enterokokken haben JAWETZ und Mitarbeiter (1950) beobachtet. Diese Autoren fanden bei der Untersuchung von 7 Viridans-, 18 Enterokokken und 3 *s. b.* Stämmen, daß sich bei Viridansstreptokokken nach 48 Std Beobachtungszeit im Verdünnungstest die nicht bewachsenen Röhrchen sämtlich als steril erwiesen. Verhältnisse wie sie SPICER und BLITZ (1948) festgestellt haben, scheinen also bei Viridansstreptokokken glücklicherweise zu den Ausnahmen zu

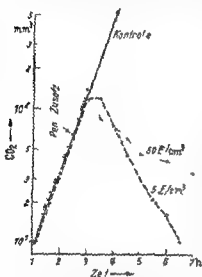


Abb. 92. Herabsetzung der Absterbewahrscheinlichkeit d. sehr übergroßen Penicillindosen bei Enterokokken. Anterokoke Oh kolonise klinische Hemmungsdosis im Röhrentest 5 OE/cm<sup>3</sup>.

Die schlechtere Prognose der *s. b.* Fälle gegenüber der übrigen Viridansgruppe ist nach Ansicht dieser Forscher nur klinisch zu formulieren. Die sterilisierende Dosis bei Enterokokken ist wie aus der Abb. 92 hervorgeht, ein Sonderfall; sie ist eng umschrieben. Innerhalb eines kleinen Konzentrationsbereiches kann völlige bzw. maximale Abtötung erzielt werden, während schwächere ebenso wie stärkere Konzentrationen die Überlebensrate erhöhen. Dieses Zonenphänomen (EAGLE 1948, JAWETZ und GARVISON 1950) bedeutet theoretisch, daß noch so hohe Penicillindosen für sich allein keine Sterilisierung der Population erzielen können; im Gegenteil, daß dann die Wirkung schwächer wird, die maximal sterilisierende Konzentration muß also erst „abgetastet“ werden. Dies ist für den praktischen Fall der Endokarditisbehandlung kaum zu realisieren.

Aus diesem Grunde sind gerade in neuerer Zeit Versuche unternommen worden, durch Kombination verschiedener Antibiotika einen höheren Effekt zu erzielen. Dabei wird als Basis trotzdem für die grampositiven Kokken die Penicillinbehandlung bleiben, weil sowohl in vitro als auch dem klinischen Eindruck nach vorläufig die Verwendung von Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin trotz einzelner klinischer Erfolge (s. LEDFLE, Lab. Div. 1952) eher enttäuscht hat (HUNTER 1950, MIRICK und SCHAUB 1949, BRAUER und Mitarbeiter 1949, JAWETZ und Mitarbeiter 1950, HARVEY und Mitarbeiter 1949). Aureomycin wirkt ebenso

gehören. Bei Enterokokken wurden hingegen stets auch noch nach einigen Tagen lebende Keime gefunden. Der Streptococcus *s. b.* nimmt nach den Befunden der Autoren zwischen diesen beiden Extremen eine Mittelstellung ein. Die Einsart überlebt bei niederen noch wachstumshemmenden Konzentrationen einige Tage (0,1—1,0 OE/cm<sup>3</sup>), wird aber durch hohe Konzentrationen (2—10 OE) abgetötet. Vorwiegend „bakteriostatisch“ wirkende und die bactericide (sterilisierende) Dosis liegen für mittlere Einsaaten bei den Viridansstreptokokken demnach eng zusammen, während sie bei den *s. b.* Streptokokken durch eine größere Dosierungsbreite getrennt sind. LOEW und ALTHEA WERNER (1946) fanden für eine Gruppe von „mitis“- und „bovis“-Stämmen die „bakteriostatische“ Dosis zwischen 0,008 und 0,23 OE/cm<sup>3</sup>, während die sterilisierende Minimaldosis zwischen 0,06 und 1 OE/cm<sup>3</sup> lag. Die *s. b.* Streptokokken verhalten sich nach den Angaben dieser Autoren gleichmäßig. Bakteriostase bei 0,008—0,5 OE/cm<sup>3</sup>, Bactericide (Sterilisierung) bei 0,03—2 OE/cm<sup>3</sup>.

wie Terramycin und Chloromycetin weniger bekannt als Penicillin bezogen auf die Rate der überlebenden Individuen (Abb. 8 und Abb. 91). Für Entero kokken haben JAWETZ GUNNISON und COLEMAN (1949) in vitro durch Streptomycin keinen abtötenden Effekt festgestellt. Von den von diesen Autoren geprüften Kombinationen wirken Streptomycin + Penicillin am besten, während Chloromycetinzusatz die beste Wirkung des Penicillins (Abtötungsgeschwindigkeit) etwa auf ein Acht (dies gilt nach HUNTER 1950, auch für das Aureomycin) herabsetzt. Bei dem untersuchten Enterokokkenstamm die optimale Penicillinkonzentration (innerhalb der optimalen Zone) nur teilweise abtötend wirkte. Erst bei Streptomycinzusatz die Wirkung und führte zu vollständiger Sterilisation nach 48 Std. Es handelt sich hier also um einen über die additive Wirkung weit hinausgehenden echten Synergismus<sup>1</sup>. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten durch in vitro Versuche und klinische Erfahrung auch HUNTER (1949) LEBBINS und TOMPSETT (1950) NICHOLS (1948), ROBBINS (1949) MCGARVEY und FRYTAGE (1949) sowie TOMPSETT und McDERMOTT (1949). Über die Kombinationswirkung neuerer Antibiotica s. SPICER (1950).

Die alleinige Streptomycinbehandlung der Endokarditis ist zuerst von klinischer Seite bei penicillinresistenten Streptokokken erprobt worden (HUNTER 1947, PRIEST und MCGEE 1946). Die Erfolge scheinen nicht überzeugend gewesen zu sein (HUNTER 1947, ROBBINS 1949). Tatsächlich haben die in vitro Tests bezüglich der Abtötungsgeschwindigkeit sowie der Rate an Überlebenden die Unterlegenheit des Streptomycins gegenüber dem Penicillin erklärt (JAWETZ GUNNISON und COLEMAN 1950, JAWETZ und GUNNISON 1950). So ist die alleinige Streptomycinbehandlung der Endokarditis ein Resort bei gramnegativen Erregern (PRIEST und MCGEE 1946). In Deutschland haben WOLLHEIM und ALERNFELDER (1950) bei abakteriämischen und Viridansendokarditiden (3 Fälle insgesamt) über Erfolge berichtet. Hier hat die Behandlung der Endokarditis mit Supronal durch die Mitteilungen der Freiburger Autoren (HELMMEYER und HEIDERLING 1947) großes Aufsehen erregt. Spätere Arbeiten haben die großen Erwartungen nicht bestätigen können (SCHÖN und LANG 1948). Die damals so lebhaft diskutierte Frage hat auch deshalb an Aktualität verloren weil sich seither die Penicillinversorgung wesentlich verbessert hat. Immerhin ist die Frage nach einem Nutzen der Sulfonamid Penicillin Kombination immer wieder diskutiert worden. Die in vitro Versuche haben keine vollkommene Übereinstimmung erzielt. Während einige Autoren der Ansicht sind daß die durch Sulfonamide veranlaßte Bakterioostase dem Penicillin Angriffspunkte entziehe (HOBBS und DAWSON 1944, 1945) beschreiben andere Untersucher (UGAR 1943, BIGGER 1944, MASSELL und Mitarbeiter 1946) einen echten Synergismus unterschwelliger Dosen beider Präparate. Da diese Untersuchungen keine fortlaufenden Keimzahlungen zur Unterlage haben sondern sich auf die Wachstumshemmung im Verdünnungstest beziehen ist die Beurteilung der Sulfonamid Penicillin Kombination nicht eindeutig. Bei kompletter Sulfonamidbakterioostase und entsprechender zeitlicher Einwirkung des Penicillins ist eine Abschwächung der bacteriellen Wirkung beobachtet worden (HINSCH 1945 s. auch M. KREIN und KALTER 1946). Die Frage der Indikation der Sulfonamid Penicillin Therapie in der Praxis bekommt, unabhängig vom Ausfall der in vitro Versuche ein anderes Gesicht, wenn die Permeabilitätsverhältnisse der Klappe für jedes Medikament betrachtet werden.

<sup>1</sup> Eigene Untersuchungen (ALERNFELDER 1952) zeigen vor allem bei extrem langsam wachsenden Viridanskeimen die überlegene Abtötungskraft der Kombination auch bei Bruchteilen der einzelnen Minimalhemmungsdosen. Die Potenzierung ist mindestens 10fach.

## II Voraussetzungen der Wirkung an der Herzklappe.

Nachdem die Grundbedingungen für eine *in vitro*-Wirkung des Penicillins diskutiert worden sind, erhebt sich naturgemäß die Frage, inwieweit die Verhältnisse an der Herzklappe einen Analogieschluß vom Reagenzglas test her zulassen. Die erste Voraussetzung ist ja, daß das therapeutische Mittel in der erforderlichen Menge an die Bakterien herankommt. Relativ einfach läge der Fall dann, wenn wir annehmen könnten, daß alle Bakterien der Klappe in unmittelbarer Berührung mit dem umspulenden Blutstrom stünden. In diesem Falle wäre dann die volle im Reagenzglas realisierbare Wirkung nur eine Frage der Heilmittelkonzentration im Blut.

Ohne auf pharmakologische oder klinische Fragestellungen einzugehen, sei festgesetzt, daß die Blutspiegelhöhe für Penicillin von der Häufigkeit der Zuführung von den Einzeldosen und der Ausscheidungsgeschwindigkeit abhängt. 2 Std nach der intramuskulären Injektion von 100 000 OE ist der Penicillinspiegel um  $0,30 \text{ OE/cm}^3$ . Bei einer Tagesdosis von 1 000 000 OE beträgt der Spiegel etwa  $1 \text{ OE/cm}^3$ . Bei Zuführung von 10 Megaerheiten rechnet man mit einem Spiegel um  $9 \text{ OE/cm}^3$  (LOWE und Mitarbeiter (1943)). Seit der Anwendung exkretionserschwerender Stoffe hat man wesentlich höhere Spiegel erzielt, sie gehen teilweise über  $50 \text{ OE/cm}^3$ . Dabei hat sich außer der p-Amino Hippursäure besonders das Caronamid bewährt (LOWE und Mitarbeiter 1945, 1946, 1947, GROSSMAN und Mitarbeiter 1947, CROSBY und Mitarbeiter 1947, SHAW und Mitarbeiter 1947, BOGER und HARRISON 1949, BOGER und FLIPPIN 1949, BAER und GERBER 1947). Man hat sogar versucht, grobe Regeln für die notwendige Penicillinkonzentration im Blut zu geben und hat als wünschenswert einen Spiegel angesehen, der das 4—10fache der eben wachstumshemmenden Dosis beträgt (VOKOROFF und Mitarbeiter 1946, DAWSON und HUBER 1946). Ebenso haben Kliniker sich bemüht, einen durchschnittlichen bakterienstatischen und bakteriellen Penicillinspiegel zu unterscheiden. Nach LUNN (1949) beträgt für penicillinempfindliche Keime der erstere  $0,03 \text{ OE/cm}^3$  und der letztere  $0,5—2,0 \text{ OE/cm}^3$ . Die Relativität dieser arbiträren Festlegungen wird nach unseren Erläuterungen ohne weiteres klar sein.

Die direkte Gleichsetzung der *in vitro* Verhältnisse mit denen der Herzklappe ist aber ein reines Gedankenexperiment. Wohl sehen wir unbedeckte Bakterienrasen, die freiliegend vom Blutstrom umspult werden. Diese topographische Situation der Bakteriennester gehört aber zu den Seltenheiten. Selbst wenn bei einem Klappenstück ein histologischer Schnitt einmal einen freiliegenden Bakterienrasen zeigt, werden von demselben Fall andere Stücke und andere Schnitte ergeben, daß der Großteil der Bakterien gleichsam in Fibrin eingebettet liegt gegen den Blutstrom durch mehr oder weniger dicke Fibrinschichten abgedeckt ist. Während die großen Bakterienrasen doch noch gegen die freie Oberfläche zu liegen findet man kleinste Nester oder gar vereinzelte Bakterien bis hinunter in die tiefsten Schichten. Ob es Endokardistypen gibt, die eine besonders starke Neigung zur Fibrinbildung und -abdeckung zeigen während andere spärlicher Fibrin abscheiden, wagen wir nicht zu entscheiden — auch nicht im Hinblick auf die abakteriämischen Formen. Wenn uns zweifellos Unterschiede aufgefallen sind, so können wir diese nicht von der Komponente des nicht ohne weiteres rekonstruierbaren Alters der Läsionen trennen. Sicherlich gibt es Fälle, bei denen wahre Fibrinmauern die Bakterien vom dem Blutstrom scheiden während andere vorwiegend oberflächennahe Rasen zeigen, die nur von relativ dünnen Fibrinschichten bedeckt sind. Wie lange überhaupt ein bakterienhaltiges Ulcus ohne Fibrinabscheidung vom Blutstrom umspult werden kann, wissen wir nicht, ebenso wenig wie wir die Umstände und Bedingungen der Fibrinabscheidung im Einzelfall genauer definieren können.

Diese Fibrinschichten haben nun eine erhebliche Bedeutung für die Frage des Enderfolges der antibakteriellen Therapie. Es hat sich nämlich gezeigt, daß sie für verschiedene Mittel in verschiedenem Grade permeabel sind. Für Sulfonamide haben schon 1940 DUNCAN und FAULKNER nachgewiesen, daß ihr Permeationsvermögen sehr gering ist. Für die subakute bakterielle Endokarditis hat FRIEDMAN (1941) darauf aufmerksam gemacht, daß Sulfanilamid und Sulfapyridin unfähig sind, einen in einer Fibrin-Blutplättchenmasse eingebetteten Bakterien

in Fibrin eingevettete  
mer dezimiert werden  
leichtuntersuchungen  
von in Petrischalen

Agarplatten im Vergleich zu Agarplatten gegenüber Penicillin  
Streptomycin und Sulfonamiden nach der  
(Messung der Hemmungszone um das im  
Lagerungsmedium)

Agar waren in Agar und Fibrin gleich groß. Die Penetrationsfähigkeit des  
Penicillins durch Fibrinschichten zeigte sich auch bei folgendem Versuch der  
beiden Autoren. Bei einem unter der Penicillinbehandlung gestorbenen Endo  
karditispatienten

Agarproben gleich groß. Streptomycin diffundiert demgegenüber zwar etwas  
weiter.  
Schr.  
wie

eine 3 mm starke Fibrinschicht zu durchdringen. Es ist klar, daß unter anderem  
auch das Konzentrationsgefälle für die in einer bestimmten Tiefe erreichte  
Penicillinaktivität maßgebend ist. Günstige Verhältnisse bieten also dünne  
Fibrinschichten sowie hoher Blutspiegel. Stärkere Fibrinschichten erfordern  
demgegenüber erheblich höhere Blutkonzentrationen (s. dazu auch GRABER und  
Mitarbeiter 1946). Außerdem schützt das Fibrin die Keime vor der Blutbacteri-  
cidie. FRIEDMAN, KATZ und HOFFER (1948) konnten zeigen, daß

Mit diesen Verhältnissen kommt ein erheblicher Unsicherheitsfaktor in die  
Therapie, der manche Diskrepanzen zwischen der *in vitro* festgestellten Beeinfluss-  
barkeit des Stammes und dem klinischen Mißerfolg erklärt. Aus diesem Grunde

Für weitere Untersuchungen ergibt sich aus den eben skizzierten Verhältnissen

carditis lenta besondere Verhältnisse. Mehr als bei anderen Infektionen ruht

Streptokokken), der seinerseits  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  der Staphylokokkenempfindlichkeit zeigt. Die meisten Stämme weisen einen Koeffizienten von 2—4 auf (das entspricht Werten von unter 0,02). MEADS und Mitarbeiter (1945) fanden unter 24 Stämmen Empfindlichkeiten zwischen 0,008 und 0,3. DAWSON und HUTTON (1945) stellten später Resistenzen zwischen 0,008 und 0,14 fest, bei 3 Fällen fanden sie einen Resistenzkoeffizienten von 160—800. GOERGER und Mitarbeiter (1945) notierten Empfindlichkeiten zwischen 0,02 und 0,67. PRIEST und MCGEE (1946) fanden unter 34 Patienten nur 3mal eine Resistenz zwischen 0,1—1,0 OE/cm<sup>2</sup>, MOKOROFF und Mitarbeiter (1946) stellten bei ihren Fällen eine Resistenz zwischen 0,015 und 0,08 OE/cm<sup>2</sup> fest. Ein gleichmäßig gutes Ansprechen auf die Therapie zeigte sich nur bei den Patienten mit einer größeren Empfindlichkeit als 0,06. Eine ähnliche Grenze setzt auch CHRISTIE (1949), der Resistenzen zwischen 0,04—0,6—1,2 OE/cm<sup>2</sup> sah. Heilungsaussicht mit 2 Megaeinheiten täglich besteht nur, wenn die Resistenz nicht größer ist als 0,08—0,16. — WARD und Mitarbeiter (1946) fanden unter 18 Fällen 12mal Resistenzen zwischen 0,01 und 0,04, 5mal um 0,08 und 1mal 0,16. — HERRING und DAVIS (1948) hatten unter 17 Fällen Resistenzen zwischen 0,009 und 0,15 OE. — In Deutschland fand LIEBERMEISTER (1949) Resistenzen zwischen 0,05 und 0,1 OE/cm<sup>2</sup>. Diese Werte sind auch nach unseren Erfahrungen die häufigsten, obwohl wir zahllos auch viridans Stämme mit Resistenzen um 2,0 E/μ gesehen haben. Diese sprechen oft auf *Bacitracin* an. — LOEWY und Mitarbeiter (1946) haben über die Resistenz des *Streptococcus* s. b. berichtet, der den gleichen Anteil von relativ resistenten Stämmen haben soll wie die übrige Viridansgruppe. Dabei ist die Prognose aber, unabhängig vom Hemmungswert, nach dem klinischen Eindruck besonders schlecht (LOEWY und ALTREX WERDER 1946). — SCHWEIKASOV (1948) fand bei 9 s. b. Stämmen 4mal Hemmungswerte zwischen 0,04 und 0,1 und 5mal zwischen 0,12 und 0,3. Nach diesem Autor liegt die Penicillinresistenz dieser Gruppe zwar etwas höher als die der übrigen Viridansgruppe, aber noch innerhalb der therapeutisch beeinflussbaren Größen.

Aus allen Veröffentlichungen geht hervor, daß die Mehrzahl der Fälle einen kleineren Hemmungswert besitzt als 0,1 OE/cm<sup>2</sup>. FRIEDBERG (1930) hat unter 105 Fällen 52mal Resistenzen zwischen 0,01 und 0,04, 29mal zwischen 0,05 und 0,1 und 18mal zwischen 0,12 und 0,1 OE/cm<sup>2</sup> gefunden. Die Enterokokken sind demgegenüber erheblich resistenter (BORNSSTEIN 1940). Ihre Hemmungskonzentration liegt ab 1,0 OE, wobei Resistenzen bis zu 10,0 OE/cm<sup>2</sup> vorkommen können (HARVEY und Mitarbeiter 1919, PRIEST und MCGEE 1946, TUMULTY und HARVEY 1948, LIEBERMEISTER 1940, FRIEDBERG 1930). Die Chemoresistenz der Enterokokken ist auch den Sulfonamiden gegenüber ausgeprägt (GRAW 1940, LIEBERMEISTER 1949, WALTER und Mitarbeiter 1948). Das Wesen der Penicillinresistenz ist nicht erforscht. Sicher ist, daß die Penicillinresistenz bei Streptokokken nicht unbedingt auf einer Produktion an Penicillinase beruht. Außerdem zieht die Penicillinresistenz nicht notwendig Resistenzen gegen andere Antibiotica nach sich. Zweifellos ist die Resistenz gegen Antibiotica eine viel „spezifischere“ biologische Qualität als die Resistenz gegen Sulfonamide, bei der unter Umständen die Multiresistenz der metabolischen Möglichkeiten bei Blockade eines Stoffwechselweges wie wir gezeigt haben, Umstellungen erlaubt (KLEIN 1949).

#### 4. Resistenzsteigerung.

Wenn bisher ersichtlich geworden ist, daß eine große Reihe von am Krankenbett nicht abschätzbaren Faktoren den erwarteten Behandlungserfolg zunichte machen können, so spielt hier als letztes Kapitel die Resistenzsteigerung eine Rolle. Während bereits unter den ersten das Penicillin betreffenden Untersuchungen (ABRAHAM und Mitarbeiter 1941) festgestellt wurde, daß sukzessive Passagen in steigenden Penicillinkonzentrationen einen Staphylokokkenstamm in seiner Penicillinresistenz um das 1000fache steigern, und diese Befunde dann bestätigt wurden (RAMMELKAMP und MAXON 1942, NORTH und CHRISTIE 1946, DEMERCO 1945), stellte es sich heraus, daß eine ähnliche Resistenzsteigerung für Streptokokken *in vitro* wesentlich schwieriger und seltener zu erzielen war (McKEE und HONCK 1943). Interessanterweise nahm die Virulenz gleichzeitig mit der Resistenzsteigerung ab (vgl. GRUMBACH und HEGOLY 1942). Beide

erworbenen Eigenschaften, die Van der Pluijm (1947) als „festgefugte“ Eigenschaften bezeichnet. Nach ihm tritt die Resistenzabnahme nur bei *in vitro* erzielter Resistenzsteigerung auf. Diese ist bei der Endokarditis häufig aufgetreten, was aber glücklicherweise nicht mit dem Auftreten von Resistenzsteigerung bei der Tuberkulose vergleichbar ist. Sie ist auch von Staphylokokken bei denen (GALLIARDO 1946) unter der Behandlung Resistenzsteigerung auftritt. Kliniker darüber einig, daß Resistenzsteigerung bei genügender Dosierung auftritt (HINTON 1946). FLIPPIN und Mitarbeiter (1946) HINTON (1946) und PETERSEN (1947) eine Resistenzsteigerung gesehen. ORLESBY und Mitarbeiter (1947) berichteten über 2 Resistenzsteigerungen bei 44 Patienten (1947) und FLETCHER und DOVEGAN (1950) beobachteten eine *in vitro* Resistenzsteigerung von 0,25 OE/cm<sup>3</sup> auf 240 OE in einem anderen von 0,001 OE/cm<sup>3</sup> auf 10 OE/cm<sup>3</sup>. CHRISTIE (1946) berichtete in mehr als einmal behandelten Fällen 2mal Resistenzsteigerung auf den letzten Ausgangswert. LOEWEN (1947) beobachtete eine Steigerung um 14,40fache. FLIPPIN und Mitarbeiter (1945) registrierten Resistenzsteigerungen von 0,02 auf 0,75 OE/cm<sup>3</sup>. Merkwürdigerweise scheint sich der Anteil der penicillinresistenten Erreger zu erhöhen.

der penicillinresistenten Erreger (1948) schon mit 20%.

Der wahrscheinlichste Mechanismus der Resistenzsteigerung ist die sukzessive Selektion von resistenteren Spontanmutanten (DESTEREC 1945 weitere Lit. bei SUTER und VISCHER 1948). Ob es daneben auch eine echte Adaptation bzw. Induktionswirkung gibt, ist ungewiß.

### 5 Voraussetzungen der Dauerheilung

1946 sagte CHRISTIE in seinem Bericht: „It remains a mystery why some“

abgeschlossen ist. Die Unsicherheitsfaktoren bestehen demnach zuerst darin, die

Klappeninfektion zu eradizieren. Die Schwierigkeiten, die diesbezüglich in Rechnung zu stellen sind, haben wir dargelegt. Die klinischen Zeichen hierfür sind offenbar nicht immer eine Garantie dafür, daß auch die in der Tiefe der Klappe liegenden Keimnester ausgerottet sind (CHRISTIE 1946, „dormant germs“, GOERNER und Mitarbeiter 1945). Die Frage des Rezidivs hat dementsprechend im Schrifttum einen breiten Raum eingenommen. Den Bakteriologen und den Pathologen interessiert hier vor allem die Frage, ob „Rezidive“ ein Neuaufflackern von nicht beseitigten Keimnestern oder eine Neuinfektion anlaßlich einer neuen Bakteriämie darstellen. Es sei gleich gesagt, daß eine eindeutige Entscheidung mit bakteriologischen Mitteln sehr schwer ist, soweit es sich nicht z. B. um eine Neuinfektion mit einem völlig anderen Erreger handelt. Innerhalb der Viridansgruppe sind, wie wir gesehen haben, die Typisierungsmöglichkeiten noch so unsicher, daß es bei einem biologisch gleichartig imponierenden Rezidiv-Erreger nicht möglich ist, mit der selben Wahrscheinlichkeit die Gleichheit oder Heterogenität zum ersten Erreger anzunehmen wie beispielsweise bei den A-Streptokokken, deren Typenreichtum der Entscheidung, die ja auch hier keine beweisende sein kann, doch einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit verleiht. Dementsprechend nimmt die Klinik gewisse willkürlich festgesetzte Termine als Richtlinie. Nach CHRISTIE (1946, 1947) sowie HUNTER (1946) erfolgen die meisten Rückfälle bzw. Reinfektionen innerhalb der ersten 14–30 Tage nach der Behandlung, sie sind aber auch bis zu 50 Monaten nach Behandlung beobachtet worden (CANNADY 1948, THILL und MEYER 1947, PAUL und Mitarbeiter 1947, GEIGER 1947, ROSENBURG 1948, CHRISTIE 1949). Dabei betrachtet ROSENBURG (1948) alle vor einem Jahr auftretenden Rückfälle als wiederaufgeflackerte Klappenherde und alle nach diesem Termin auftretenden Rezidive als Reinfektionen, sofern bei der ersten Gruppe die Reinfektion nicht durch besondere Gründe wahrscheinlich gemacht werden kann (z. B. Zahnextraktion in der Anamnese des Rückfalles). Einen ähnlichen Standpunkt nehmen auch GEPTER und Mitarbeiter (1946) ein. LIBMAN und FRIEDBERG (1948) betrachten für die Entstehung von Rückfällen 3 Infektionsquellen als möglich: Invasionen aus Herden, Mobilisierung von „ruhenden“ Keimen aus Knochenmark und Milz und die in der Klappe zurückgebliebenen Keime selbst. Die Autoren legen vor allem auf den ersten Punkt sehr viel Wert und glauben, die beiden anderen nicht allzu hoch veranschlagen zu müssen. Danach sehen LIBMAN und FRIEDBERG Attacken nach dem bakterienfreien Stadium als Neuinfektionen an. Die Hindernisse, dieser Ansicht ganz zuzustimmen, liegen aber in den bakteriologischen Klappenbefunden des „bacteria free stage“, bei denen sich LIBMAN (1912) nicht eindeutig festlegt und einräumt,

zu vergleichenden Stämme in dem biologischen Verhalten, besonders was die Kohlenhydratvergärungen anlangt, mochten wir nach unseren Untersuchungen nicht allzuviel Gewicht bezüglich der Entscheidung über die Heterogenität der Stämme beilegen. Dazu sind diese Merkmale nicht exakt genug reproduzierbar (KLEIN und ENGELHARDT 1951). Als Beweis für die Heterogenität der geprüften

mochten aber an Hand  
heilungen die Wichtigkei

Solange die Organisations- und Endothelisierungsvorgänge nicht abgeschlossen

ho der Klinik. Wir  
Frage der Dauer  
Klappen betonen

sind besteht eben immer (1) in zahlreichen Bakterieneinbrüchen nach unseren histologischen größeren Prozentsatz verhältnismäßig eine völlige Konsolidation erlebt daß bei Klappen Veränderungen boten mikroskopisch und fibrinöse Entzündung herab, welche außerordentlich großer Art, eitrigen oder des simplen Typus, fibrinöser Art zeigen. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Klappen abspielen und die Heilung einer dieser schweren Formen des circulus vitiosus mit dauerndem Wechsel von eitriger und fibrinöser Entzündung und Vernarbung bedingen. Wir sind nicht Vorläufige müssen wir uns bei ihrer Benennung unverbindlich ausdrücken und wir an allererster Stelle an immunbiologische Vorgänge denken (s. Abschnitt IV 2). Diese Hinweise geben keineswegs einen Grund zum übertriebenenessimismus. Wir wissen ja nicht sicher ob jede auch die geringfügigste entzündliche Klappenabspielung zu einer Schube

### VIII. Endocarditis fetalis (E. fet.).

Soweit wir das Schrifttum übersehen war es GROSS (1911) der einen historischen Überblick der Anschauungen über die fetale Endocarditis vertritt. Er vertritt die Annahme daß die E. fet. an entity and an important cause of congenital anomalies darstellt. Diese Ansicht wurde schon früher von MACKENZIE (1907), STEINBERG (1909), HERXHEIMER (1913) und neuerdings von MAUDF. ABBOTT (1927) vertreten. Nach ROKITSKY, NAGEL (1908) und B. FISCHER (1911) soll die E. fet. das rechte Herz bevorzugen oder selten im linken Herzen vorkommen. NAGEL und HERXHEIMER nehmen bei der Pulmonalarterie eine entzündliche

folgendermaßen fixiert: 1 in der Mehrzahl Mißbildung 2 in der Minorität fetale Disease des Myokards durch toxic or infective agents 3 Pulmonal oder recurrent infection nach (1933) dessen Arbeit und Zeichen einer F. fe

beobachtet haben. Dagegen fand GROSS im ganzen Schrifttum nur 3 Fälle



Klappeninfektion zu eradizieren. Die Schwierigkeiten, die diesbezüglich in Rechnung zu stellen sind, haben wir dargelegt. Die klinischen Zeichen hierfür sind offenbar nicht immer eine Garantie dafür, daß auch die in der Tiefe der Klappe liegenden Keimnester ausgerottet sind (CHRISTIE 1946: dormant germs; GOERNER und Mitarbeiter 1945). Die Frage des Rezidivs hat dementsprechend im Schrifttum

Mitteln sehr schwer ist, soweit es sich nicht z. B. um eine Neuinfektion mit einem völlig anderen Erreger handelt. Innerhalb der Viridansgruppe sind wie wir gesehen haben, die Typisierungsmöglichkeiten noch so unsicher, daß es bei einem biologisch gleichartigen imponierenden Rezidiv-Erreger nicht möglich ist, mit der selben Wahrscheinlichkeit die Gleichheit oder Heterogenität zum ersten Erreger anzunehmen wie beispielsweise bei den A-Streptokokken, deren Typenreichtum der Entscheidung, die ja auch hier keine beweisende sein kann, doch einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit verleiht. Dementsprechend nimmt die Klinik gewisse willkürlich festgesetzte Termine als Richtlinie. Nach CHRISTIE (1946, 1947) sowie HUNTER (1946) erfolgen die meisten Rückfälle bzw. Reinfektionen innerhalb der ersten 14–30 Tage nach der Behandlung; sie sind aber auch bis zu 50 Monaten nach Behandlung beobachtet worden (CANADY 1948; THILL und MEYER 1947; PAUL und Mitarbeiter 1947; GEIGER 1947; ROSENBURG 1948; CHRISTIE 1949). Dabei betrachtet ROSENBURG (1948) alle vor einem Jahr auf tretenden Rückfälle als wiederaufgeflackerte Klappenherde und alle nach diesem Termin auftretenden Rezidive als Reinfektionen, sofern bei der ersten Gruppe die Reinfektion nicht durch besondere Gründe wahrscheinlich gemacht werden kann (z. B. Zahnextraktion in der Anamnese des Rückfalles). Einen ähnlichen Standpunkt nehmen auch GEFTER und Mitarbeiter (1946) ein. LIBMAN und FRIEDBERG (1948) betrachten für die Entstehung von Rückfällen 3 Infektionsquellen als möglich: Invasionen aus Herden, Mobilisierung von ruhenden Keimen aus Knochenmark und Milz und die in der Klappe zurückgebliebenen Keime selbst. Die Autoren legen vor allem auf den ersten Punkt sehr viel Wert und glauben, die beiden anderen nicht allzu hoch veranschlagen zu müssen. Danach sehen LIBMAN und FRIEDBERG Attacken nach dem bakterienfreien Stadium als Neuinfektionen an. Die Hindernisse dieser Ansicht ganz zuzustimmen, liegen aber in den bakteriologischen Klappenbefunden des bacteria-

Untergruppe handelt nicht ohne weiteres zu fallen. Einzelnen Differenzen der zu vergleichenden Stämme in dem biologischen Verhalten, besonders was die Kohlenhydratvergarungen anlangt, mochten wir nach unseren Untersuchungen nicht allzuviel Gewicht bezüglich der Entscheidung über die Heterogenität der Stämme beilegen. Dazu sind diese Merkmale nicht exakt genug reproduzierbar (KLEIN und ENGELHARDT 1951). Als Beweis für die Heterogenität der geprüften Stämme können nur das verschiedenartige serologische Verhalten oder eindeutige

nik. Wir  
r. Dauer  
betonen  
schlossen

haben. Wir haben diese Fälle darum schon in die Beschreibung der E serosa (§ 108) mit aufgenommen und können somit hier auf diese Beschreibungen verweisen, um Wiederholungen zu vermeiden. Es verdient aber hervorgehoben zu werden, daß wir bei der histologischen Untersuchung aller Herzen in Stufen schnitten noch in 3 makroskopisch unverändert erscheinenden Fällen umschriebene beginnende oder schon fortgeschrittene gleichartige Veränderungen entdeckten, so daß sich die Zahl der Fälle mit E serosa auf 8 erhöht.



Abb 04 Mitralis einer mangelhaften Totgeburt bei starker Vergrößerung mit allseitiger Verformung von Klappen und Sehnenbändern und zahlreichen glasigen Warzen auf Klappenrand

abgewogen sind. Das gilt besonders für alle Gewebsveränderungen der Mitralklappe, die nicht eine Oberflächenthrombose betreffen. Letztere wird auch bei der E fet wie in der ganzen E Forschung überwertet oder fast als einziger Kern von Gross folgen, es fällt

h eine (falsch) artige  
le und kausale Geset-

der Morphogenese an

KLIRSTEIN (s. GROSS) und DONAT (1939) mit 'fresh acute valvular vegetations', nur in 11 von 53 Fällen (= 20,8%) mit 'valvular excrescences'



Abb III Mitralsegel einer weiblichen Totgeburt. Zahllose winzige und größere warzenartige Verquellungen sind bei Lupenbetrachtung am vorderen und hinteren Mitralsegel erkennbar.

zogen Narben von ihm ins Myokard waren im Papillarmuskel oder Wandmyokard Infiltrate, Verfettung oder Verkalkung zu sehen. In einem Fall ließen sich Streptokokken, Osteomyelitis und Glomerulonephritis nachweisen. — DONAT (1939) fand bei Schrumpfung und knotiger Verdickung von Mitrals und Tricuspidalis schneckenhausartig aufgerollte kernreiche Bindegewebslamellen, die nach unserem Urteil der zentralen Hyperplasie von FELSENRICH und WIESNER (1916) (s. oben S. 9) ähneln. Das Endothel zeigte Polymor-

entliches Endothel

Unsere eigenen Untersuchungen betreffen 21 Neu- und Totgeborene, von denen die ersteren nur Stunden oder bis zu 2 Tagen am Leben geblieben waren. Von diesen zeigten 5 Fälle schon makroskopisch erkennbare glasige Verquellungen am Schließungsrand sowohl der rechten wie der linken Segelklappen (Abb 93 u. 94). Die anderen Fälle boten makroskopisch keinen Herzklappenbefund. Irgendwelche Herzmußbildungen bestanden in keinem der Fälle. Mikroskopisch zeigten die Segelklappen in den makroskopisch betroffenen Fällen den typischen Befund einer serösen Entzündung wie wir ihn oben (S. 108) beschrieben

haben Wir haben diese Fall  
(S 108) mit aufgenommen un  
weisen, um Wiederholungen z  
werden, daß wir bei der Er  
schnitten noch in 3 mal  
schriebene beginnende oder  
entdeckten, so daß sich die z

Bei der E. fet. lassen sich  
betrifft die *Beziehung zu He*  
der Häufigkeit des Zusamm

der E. serosa  
Erstungen ver  
oben zu  
in Stufen-  
Fällen um  
Veränderungen  
Der erste  
istum ist an  
heinen diese



Abb 94 Mitralsegel einer männlichen Toi erl ert bei stark-ter Vergrößerung mit all-umher glasig-ter Verruelling von Klappen- und bei liegungsrand und zahlreichen glasigen Warzen am Klappenrand

Kombinationsfälle wenig geeignet, hier die Fehlbildung und dort die Entzündung morphologisch und zeitlich oder gar kausalgenetisch abzugrenzen. Wir meinen, daß diesbezüglich im bisherigen Schrifttum die Kriterien nicht erschöpfend abgewogen sind. Das gilt besonders für alle Gewebsveränderungen der Herzklappe, die nicht eine Oberflächenthrombose betreffen. Letztere wird auch bei der E. fet. wie in der ganzen E.-Forschung überwertet oder fast als einziges Kennzeichen einer Herzklappenentzündung angesehen. — Damit haben wir schon die Frage nach den verschiedenen *Entzündungsfaktoren* angeschnitten, die bei der E. fet. vorkommen. Wenn wir hierbei der Darstellung von Gross folgen, so fällt der geringe Prozentsatz von Klappenvegetationen oder -excrencenzen in den bisher beschriebene

BARD (1933)  
eigenen Beob  
auch von

Die von uns  
zelt da, sondern  
Gleichartigkeit

der Morphogenese, die uns wichtig erscheint für die formale und kausale Genese

(BRUGSCH), E maligna (BRUGSCH), E lenta als falsch oder irreführend ablehnen muß. Wir können in der E-Forschung nicht die klinische Diagnostizierbarkeit den sturmischen oder schleichenden, den gutartigen oder bösartigen Verlauf allein in den Erscheinungen erschließen.  
Schwierig

und Grundlagen bedient

Wir haben für die bakterielle E die Bezeichnung E granulomatosa benutzt

wir jedoch bei dieser E-Form das Charakteristische des morphologischen Substrats ebenso kennzeichnen wollen wie bei der E serosa und E fibrinosa, dann kann in logischer Konsequenz keine andere Bezeichnung gewählt werden. Der alte Name E

Hierbei kommt

bildung gleich

mit Nachdruck vertretene Bezeichnung „Thromboendokarditis“ kann — wenn überhaupt — nur bei der akuten bakteriellen E Anwendung finden. Für die anderen E-Formen ist diese Bezeichnung unzutreffend und irreführend.

## E. Experimentelle Endokarditis.

### I. Experimentelle Möglichkeiten.

Die experimentelle Forschung nimmt im Gebiet der formalen und kausalen Genese der Endokarditis bis 1939 keinen großen Raum ein. In Deutschland und anscheinend in der Weltliteratur liegt bis heute keine zusammenfassende Darstellung vor. Aus diesem Grunde und wegen der schlechten Zugänglichkeit des ausländischen Schrifttums bringen wir die tierexperimentellen Versuche aus verschiedenen Formen

Gesichts  
schwierig zu  
g ertragreich  
Aussetzung aus  
Resektion der

folgt aus dem bisherigen Zustande

gebracht sie haben  
zur Erzeugung einer  
einer Vorbereitung

bakteriellen E, in

bedarf. Daneben haben sie gezeigt, daß es eine Reihe von Vorstufen der aus gebildeten E — sei sie nun ulcerös, bakteriell oder verrukös — geben kann, die sich in histologischen Befunden des Subendothels äußern, die von D. Genera tionen schwer abgrenzbar sind oder aber schon deutlich als Peizzustand im Sinne des weiter gezogenen Entzündungsbegriffes angesprochen werden müssen (s. Abschnitt A II 1, S. 11). Das Charakteristikum der älteren Arbeiten ist die Annahme der Experimentatoren, daß diese Veränderungen, die als morphologisches Sub

stratium entstehen, von E. können sich niemals bei Fortsetzung der E entwickeln, daß vielmehr die prädisponierte oder susceptible Klappe durch eine ge Noxe getroffen werden muß, um in die Endokarditis zu übergehen. In zahlreichen Fällen ist die es nach der einer Zufuhr von lebenden Bakterien

versucht worden, die als Erfolgsinjektion bezeichnet wird. Wir wissen heute, daß die Ausbildung der verrukösen Endokarditis nicht ausschließlich davon abhängt, ob auf die Sensibilisierungsbehandlung eine heterologe Infektion

behaftet  
sich  
Erfolg  
Tiere  
Weit

Arbeitsmethoden nach der Methodik sowie nach dem rückschauend beurteilten Typ der erzeugten Endokarditis gliedern sich die Arbeiten in 4 Gruppen:

1. Versuche auf einer traumatisch ladierten Klappe Bakterien zur An siedlung zu bringen
2. Versuche ohne Trauma eine Bakterienhaftung durch eine geeignete nicht bakterielle Vorbehandlung zu erzielen
3. Arbeiten, die ohne Einbringung von lebenden Bakterien in die Blutbahn

Die letzten beiden Gruppen sind für unsere heutigen Vorstellungen bezüglich der Pathogenese besonders wichtig.

### I Klappen trauma und bakterielle Besiedlung

Die alten Versuche des vergangenen Jahrhunderts, durch mechanische In sulte und traumatische Klappenzerstörung eine Vorbedingung zur Ansiedlung von Bakterien zu schaffen, wurden bis 1939 nur zweimal wiederholt von KIN SELLA und MUTHÉ und von CORNÉL und Mitarbeitern.

### II Aktivierung des Klappenmesenchyms und bakterielle Besiedlung

Diese Untersuchungen sind von der Tendenz ausgegangen, durch eine ge eignete Vorbehandlung mit unleblichen Stoffen das Klappengewebe in einen be stimmten Funktionszustand zu bringen. Heute liegt die Wichtigkeit dieser

Die Unter-  
er der sub  
je nach Be-  
lastung des L. RD durch verschiedene Körper, das normalerweise indifferente Sub-  
endothel Speichnungs- und Resorptionsfunktionen im Rahmen des „RES im  
weiteren Sinne“ (ASCHOFF und KYOTO) akquiriert. Als Anhaltspunkt für eine  
erfolgte „Aktivierung“ sind gewisse histologische Befunde beschrieben worden,  
„und damit die Ausbildung der (bakteriellen)  
Es ist gerade bei dieser Gruppe charakt-  
eristisch, daß lebenden Bakterien fast durchweg als con-  
ditio sine qua non für die Ausbildung der L. angesehen wurde, wobei der bereits  
§ 232 erwähnte Unitarismus der damaligen Zeit bezüglich der Pathogenese aller  
E-Formen eine Rolle gespielt haben mag. Eine Ausnahme bilden nur die Ver-  
suche von DE VECCHI.

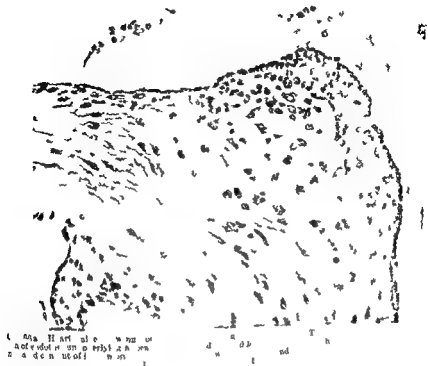
von Farbstoff allein erzeugte eine ischaematische Schwellung des ganzen Klappen



Untersuchungen vor allem auch das „fallgemein pathologische Gebiet“. Die Untersuchungen haben ergeben, daß der subendotheliale Anteil, je nach Belastung des RES durch verschiedene Körper, das normalerweise indifferente Subendothel Speicherungs- und Resorptionsfunktionen im Rahmen des „RES im weiteren Sinne“ (ASCHOFF und KYONO) akquiriert. Als Anhaltspunkt für eine endotoxische Aktivierung des RES werden, neben der Vergrößerung der Endothelzellen (makrozytären Endothelzellen), die folgenden Kriterien angegeben:

1. In 252 erwähnte Unitarismus der damaligen Zeit bezüglich der Pathogenese aller E-Formen eine Rolle gespielt haben mag. Eine Ausnahme bilden nur die Versuche von DE VECCHI.

hock  
oder  
etwa



3 Veränderungen der ganzen Klappe: oedematöse Schwellung, Auftreten von Ruid/ Mononucleären und Fibroblasten mit „typical phasdes of fibroblasts“ bis zur

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die geschilderten Versu die erstaunliche Reaktionsbereitschaft des Subendothels der Herzklappe erweis. Durch eine Reihe von außerordentlich heterogenen Einwirkungen als Vo bereitungsinjektionen gelangt dieses in einen Zustand, den wir heute in den meisten Fällen rückblickend im Sinne unserer Vorstellungen als seröse Endo karditis bezeichnen müssen. Daß in vielen Fällen die kombinierte Behandlung

Es ist aber zu betonen, daß die Erfolgsin sine qua non ist. Unerläßlich ist sie nur l reaktion durch Keimbeseedlung zu einer Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß es schon durch Speicherung allein gelingt, eine morphologisch sichtbare Mesenchymalreaktion zu erzielen. Eine Aussage über den intimeren Mechanismus der Reaktionen bei Speicherung ist

sierung führen zu betonen

### 3. „Lokale Anaphylaxie“ der Herzklappe.

Eine Reihe von Versuchen hat relativ frühzeitig die morphologische Ähnlich keit gewisser Klappenlasionen mit lokal anaphylaktischen Erscheinungen erwiesen. Seither sind in immer stärkerem Ausmaß die Ideen zum Durchbruch gelangt, die wir für die Entstehung der fibrinösen Endokarditis bereits ausführlich diskutiert haben (S 15, 159)

schwankten zwischen 15—26 cm<sup>3</sup> ( ) bei täglichen Injektionen. Eine Falsifikation ist und aber auch durch eine einzige Injektion.

MACNEAL, SPENCE und WASSERMAN (1931) erzeugten unter Verwendung von Dosen von Streptokokken bei 57 Kanarienvögeln 27 mal grobe Fieberkurven, die in 14 Fällen illustriert wurden. Leider fehlt eine bakteriologische Untersuchung.

1943 unterzog WIDFELICH die Nachkommen BIELINES einer Nachuntersuchung.

MACNEAL, BLEVINS, PACIS und SLAVIN (1943) unterscheiden bei experimenteller

Endokarditis bei Kanarienvögeln zwischen primärer und sekundärer Endokarditis.

MACNEAL, BLEVINS, PACIS und SLAVIN (1943) unterscheiden bei experimenteller

## 5. Diskussion der Befunde.

Fassen wir die Ergebnisse der angeführten vier Untersuchungsrichtungen zusammen, so ist als erstes hervorzuheben, daß alle Methoden von Erfolg begleitet sein können. Damit ist bewiesen, daß es viele experimentelle Möglichkeiten gibt, eine Endokarditis zu erzeugen. Somit verliert die vermutete Besonderheit des Ausgangspunktes oder des experimentellen Vorgehens prinzipiell gesehen an Bedeutung. Das zweite uns gleich wichtig erscheinende Ergebnis ist, daß trotz so vieler Versuche die primäre Endokarditis bei Kanarienvögeln, der Vorläufer der primären Endokarditis bei Menschen, nicht erzeugt werden konnte.

Seit Jahrzehnte lang offenbar immer nur gelungen ist eine einzige Form der Herzklappenentzündung zu erzeugen, die (sekundäre) bakterielle Endokarditis. Eine Sonderstellung nehmen hierbei nur die Tierversuche der Gruppe 2 und 3 ein, die in Beziehung zu oder von der primären Endokarditis bei Menschen kamen. Es sind dies die Versuche von KOBERNICK, die Anwendung von Pferdeblut bei Kanarienvögeln, die Versuche von RICH, die Versuche von RICH, GREGORY, MORF und McLEAN, HAWK und JANEAL sowie MORF, WATCH und KOBERNICK zugrunde.

Die Befunde von STRÖMELER (1951) sind bereits referiert (S. 164); Genaue Angaben über die Histologie fehlen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es gelingt, durch Maßnahmen die früher meist nur als ‚sensibilisierend‘ angesehen wurden eine echte, ausgebildete Endokarditis zu erzeugen, sofern die Behandlung lange genug erfolgt und die Eingriffe zeitlich richtig aufeinander abgestimmt sind. Auch hier ist aber der Prozentsatz der Erfolgstiere nicht überwältigend hoch — ein Zeichen, wie wenig wir auch hier über die Einzelfaktoren der Pathogenese wissen.

### 1. Injektion von Bakterien ohne heterologe Vorbehandlung.

BELA JODZIS und FREDRICK (1928) injizierten 8 Kaninchen und 2 Pferden Streptokokken von Herz (also Eiken-Len). Sie beobachteten bei 7 Tieren „acute“ Endokarditis, bei 1 der

Lebenden. Bei 1 Kaninchen wurde das Herz mit reichlich bakteriellen Substanzen und

vasculare Histiozyten, mit Leukozyten oder Lymphocyten, mit bakteriellen Embolien. b) Lokalisierte Infiltration im Subendokard ohne Myokardveränderungen. c) Beim Fehlen von Klappenveränderungen ausgesprochene perivascular Infiltration in allen Myokardabschnitten.

besonderer Lokalisation am Schließungs- oder Klappenrand finden die sich mikroskopisch als flächenhafte oder umschriebene warzenförmige Klappenpolster erweisen. Da diese auch bei

Entzündungen

auch bei

Endocarditis

nach vorangegangenen Erkrankungen oder Schädigungen so fanden wir häufig eine vorangegangene Diphtherie oder Ernährungsstörung Rachitis oder Lebererkrankung. In den meisten Fällen echte bakterielle Infektionen. Diese führen uns zur Annahme daß eine Vielzahl von Ursachen zu Klappenverquellungen am

Unsere Tierversuche an Kaninchen sollten nun diesen bisherigen Ergebnissen Rechnung tragen. Wir haben darum ganz verschiedene Vorbehandlungen mit antigenen, antigenfreien und toxischen Stoffen sowie mit Fremdeiweiß vorgenommen

### 1. Versuchsanordnung.

Die hier angeführten Versuchsanordnungen gelten sowohl für die folgende Gruppe der abaktériellen wie der bakteriellen E. Zur Verwendung kamen aus

Die Menge der eingesetzten Substanz betrug in der Regel 10-20 mg. Die Gesamtdauer der Versuche betrug 1-2 Wochen.

### 2. Makroskopischer Befund.

Wir werden in diesem Abschnitt der eigenen Tierversuche zunächst nur die jüngsten makroskopischen und mikroskopischen Klappenveränderungen anführen und beschreiben die zum Formenkreis der serösen Endokarditis gehören und ohne Bakterienansiedlung und Thrombenbildung einhergehen

KOBERNICK Solche Verquellungen traten sowohl als Folge der Vorbehandlungsinjektionen allein wie nach der Erfolgsinjektion auf und waren offenbar grundsätzlich unabhängig von Art und Dauer der Vorbehandlung und der Erfolgsinjektion Als makroskopische und mikroskopische Charakteristika dieser Verquellungen werden diffuse odematöse Verdickungen oder umschriebene Zell

Die neuesten  
er kollagenen  
hier erkennen

Den Versuchen von KLAGER kommt hier darum besondere Bedeutung zu, da er ausschließlich Pferdeserum verwendete und seine Herzklappenbefunde gleichartiges morphologisches Verhalten zeigten wie die Gefäßwände und die Synovia Auf Grund seiner Versuchsanordnung und seiner Untersuchungen sind diese Verquellungszustände der morphologische Ausdruck einer Eiweißüber-

der Funktion des Endothels in der Durchlässigkeit nur für bestimmte fein disperse Stoffe Sie belegen auch die Lehre von SCHUMMANN von der gestörten Schrankenfunktion des Endothels unter pathologischen Bedingungen Auf Grund der angeführten Beobachtungen und späteren Versuche der oben genannten Autoren müssen wir allerdings wie MORF und Mitarbeiter in Frage stellen daß die

sofern  
arterien  
r ver

wissen zu dieser Eingelang im Tierver  
Hühnereiweiß oder  
Streptokokken zu erzeugen (BOHNE 6, 1936)

Wir müssen annehmen daß die Verquellungen bzw serösen Endokarditiden sowohl bei Zufuhr von unbelebtem Eiweiß als auch von lebenden Bakterien entstehen Sie sind es  
heißt nichts anderes  
zuerst ebenso wie  
sierung in Gestalt  
Entwicklungstadien

dann  
durch

zu beobachten  
die Besiedlung nicht gestört wird

## II. Eigene Tierversuche.

### a) Endocarditis serosa (abakterielle E.).

In den Untersuchungen von Herzklappen bei Kindern Jugendlichen und Erwachsenen konnten wir dartun, daß sich in allen Lebensaltern schon makroskopisch am Sektionstisch erkennbare Verquellungen des Klappengewebes mit

in der fibrosen Grundschicht deutlich. Damit erwies sich, daß hier ein Kollagenschwund vorliegt, verbunden mit Schwund von Fasern und Keimen (Abb 99 u 100). — Die oben beschriebenen Lücken sind in einigen Abschnitten mit Eiweiß angefüllt, das nur eben bei starker Vergrößerung erkennbar wird oder ausgesprochene Basophilie zeigt. Dann finden sich weisse oder fleckige Eiweißniederschläge, die bei Ölimmersion scheinbar lange deutete Kornelung zeigen. Auch die untergehenden kollagenen Fasern zeigen Basophilie.

c) Celluläre Vorgänge. Bei allen bisher angeführten Veränderungen haben wir nie Leukocyten angetroffen. In ganz vereinzelten Bezirken war eine Entschärfung nicht möglich, ob eine Kernpyknose von einem untergehenden Leukocyten oder Histiocyten stammte. Eine Proliferation oder Vermehrung der Endothelzellen haben wir mehrmals beobachtet, hier und da einen verstärkten Chromatinhalt bei intakter Endothellage.

d) Inkalkulation. Wie die Abb 99–101 verdeutlichen sollen, sind von den beschriebenen

benen warzenartige am Schließungsrand des Ventrikelrand. Nur die letzteren sind makroskopisch erkennbar. Bei der geringen Dicke der Kammchenhorzklappe ist nicht in jedem Fall zu entscheiden, ob es sich um eine warzenartige oder um eine flächenhafte Verquellung handelt.

Vorhof oder Ventrikelseite haben wir nicht feststellen können. Am Wandendokard des Vorhofs oder Ventrikels beobachteten wir solche Verquellungen nicht.

e) Vorkommen bei den einzelnen Versuchsreihen. Das Vorkommen nach dem makroskopischen Befund haben wir oben schon angeführt. Nach dem mikro-



Abb 101 Mittels von Kanülen hergestellte Präparation des Ventrikelrandes. Die flächenhafte Verquellung ist deutlich sichtbar. Die warzenartige Verquellung ist ebenfalls zu sehen. (20x)



schließen daraus daß es eine Frage der Arbeit und Geduld ist solche Endothelschädigungen nachzuweisen Über ihre Bedeutung siehe unten (S. 270)

b) Subendothel und fibrose Grundschicht In diesem Bereich zeigt das sonst lockere kollagene Bindegewebe eine Auseinanderdrängung der Einzelfasern mit Bildung formlicher Vacuolen zwischen den einzelnen Fibrillen Nach Maßgabe der Schnitttrichtung erkennt man rundliche langliche oder streifige Lücken



Abb. 100. Vitralis von Kaninchen nach Vorbehandlung mit Herdeserum und Erfolgsinfektion mit Streptokokken der Gruppe C. Wässrige Endokarditis serosa am Schließungsrand und auch am Klappenrand (links) mit umschriebenem Kernschwund infolge des serösen Inzudates (30x)

zwischen den Einzellkernen die nicht anders als erweiterte Gewebespalten zu deuten sind

Bindegewebe

flächenhafter

sind verdickt

Azan-Färbung und eine ganz unregelmäßige Lagerung der Bindegewebskerne. Deren Kerngröße schwankt ebenso wie der Chromatingehalt. Bizarre Kernformen treten seltener auf als Kernschwellung mit Verlassen der Kernstruktur bis zum Übrigbleiben einfacher Kernschatten. So sind hier alle Übergänge zur Auflösung kollagener Fasern und von Bindegewebskernen zu erkennen. Die unregelmäßige Lagerung der Bindegewebskerne ist also durch Kern- und Faserschwund bedingt. Bei Silberimpragnation ist der Farbunterschied zwischen verlassendem kollagenem Braun und dafür Auftreten von Silberfibrillen besonders



stets erwiesen. Bei 4 Segelklappen fanden wir bei beginnenden Fällen an der Oberfläche solcher warzenartigen oder flächenhaften serösen Entzündung geschwollene oder mehrreihige Klappenendothelien und in der Tiefe intakte und zerfallene Leukozyten (Abb. 102). In etwas fortgeschrittenen Stadien sahen wir bei gleichartigem oder auch unverändertem Endothel starke Leukozytenvermehrung mit interstitiellem Fibrin und Bakterien im womöglich noch mehr verdickten Klappenpolster. Dann erfolgt Aufbruch an der Klappenoberfläche mit Endothelnekrose und zusätzliche Abscheidungsthrombose dazwischen, die so mit dem interstitiellen fibrinösen und massiv leukocyteninfiltrierten Klappeninfiltrat verbunden und an der Berührungsfäche vermischt ist, daß eine morphologische Unterscheidung nicht gelingt. Innerhalb des Klappenfibrins liegen nun große Bakterienhaufen (Abb. 103 u. 104).

### 3 Bakteriologischer Befund

Unmittelbar nach Tötung der Tiere erfolgte unter sterilen Bedingungen Entnahme von Herzblut und Urin bei Versuchsreihe 1. Bei Versuchsreihe 2, 3 und 6 auch noch zusätzlich bakteriologische Untersuchung von mit sterilen Instrumenten entnommenen Gewebstücken von Milz, Leber und Knochenmark. Herzblut bei Versuchsreihe 1 (Vaccine) stets negativ, bei Versuchsreihe 2 (Pferdeserum) und 5 Tieren negativ, bei den übrigen bakterienhaltig, bei Versuchsreihe 3 (Pferse) stets bakterienhaltig. — Urin bei Versuchsreihe 1, 2 und 3 stets bakterienhaltig. — Milz und Leber bei Versuchsreihe 2 und 3 stets bakteriologisch positiv. — Knochenmark bei Versuchsreihe 2 wechselnd, bei Versuchsreihe 3 stets bakteriologisch positiv.

### 4 Ergebnis

Das Ergebnis entspricht in 3 Punkten nicht unseren Erwartungen: 1. bezüglich der hochgradigen zum Teil abszedierenden Myokarditis, 2. in Hinsicht auf die intrakardiale Thrombenbildung, 3. betreffend der erzielten Studien über Herzkappenentzündung. Da wir nur mit einer Keimart experimentierten erübrigen sich hier Erörterungen über die vielleicht von der Keimart her bestimmten Bedingungen. Wir nehmen darum nur zu Punkt 3 Stellung. Wenn es uns auch gelungen ist, bei unserer Versuchsanordnung und Vorbehandlung den Nachweis einer Keimbildung auf der Klappe zu erlangen, konnten wir doch nicht alle unserer Überlegung nach

das Ergebnis, daß  
und nur die Kombi-  
injektion zu einer

Injektion von Lebendkultur von C. Streptokokken allein gelang es nicht, eine bakterielle Herzkappenentzündung hervorzurufen. Es gelang dies ebenfalls nicht durch Vorbehandlung mit Diphtherietoxin oder Ichinacin, wobei die Vorbehandlung mit Diphtherietoxin nicht ausreichend erscheint, da sie aus Dosierungsgründen nur einmalig erfolgen konnte. Da die Tierzahl bei diesen beiden Versuchsreihen gering war, können wir keine bindenden Schlüsse ziehen, aber doch vermuten, daß es mit antigenen Stoffen als Vorbehandlung leichter gelingt, eine Keimbildung der Klappe zu erzielen als mit toxischen oder antigen freien Stoffen. Dabei erscheint uns wichtig, daß eine vorhergehende Immunisierung, wie bei Versuchsreihe 1 durch Vorbehandlung mit Vaccine (Gesamtmenge 140 cm<sup>3</sup>) und Lebendkultur (Gesamtmenge 40 cm<sup>3</sup>) eine bakterielle Entzündung nicht verhindert, ebensowenig eine abszedierende Myokarditis. Die bei dieser Versuchsreihe stets festgestellte Keimfreiheit des Herzblutes entspricht den Versuchen von

BLAKEMORE und ELLIOTT (1941) konnten zeigen, daß Streptokokken eine starke Steigerung der Blutbakterizidie im Akt des mesenchymalen Abwehrapparates erweisen (s. Abschnitt VI, 3, 8). Nicht minder bedeutsam ist, daß bei allen Versuchstieren Vorbehalten trotz Verwendung allgemein anerkannter sensibler Stoff nur ein Teil der Tiere eine bakterielle E zeigte. Es muß auch hier hochartig wie bei der E des Menschen — ein Zusatzfaktor beteiligt werden, dessen Umfang unbekannt ist.

Bezüglich einer weiteren Auswertung unserer Versuchsergebnisse verweisen wir — um Wiederholungen zu vermeiden — auf unsere einleitende Besprechung und Kritik (S. 252, 261) die auch die Beteiligung der akuten bakteriellen E in eigenen Tierversuchen enthält.

## F. Ergebnisse für die formale und kausale Genese der Endokarditis. Folgerungen für die Klinik.

Auf Grund von Schrifttum und eigenen Untersuchungen stellen sich formale und kausale Genese heute in manchen Gesichtspunkten anders dar als vor 25 Jahren. Wir mochten meinen, daß die Morphologie nicht nur neuen Boden, sondern auch neue spezielle Ergebnisse in der Forschung gewonnen hat. Für den Morphologen ist hierbei die Blickwendung auf die geweblichen Zwischen- und Grundsubstanzen von besonderem Wert und dient neuer Zielsetzung auch wenn hier nicht gleich mit umfassenden oder klinisch verwertbaren Ergebnissen aufwartet werden kann. Formalgenetisch ist die Betrachtung eines ausschließlich cellular verstandenen Wechselspiels zwischen schädigender Substanz und Klappen gewebsreaktion einer Suche nach den gleichzeitig und gleichfalls vorhandenen Reaktionen von Gewebswasser und Grundsubstanz gewichen. Das bedeutet keine Abkehr von der Cellularpathologie, sondern eher eine Erweiterung und Bereicherung derselben wie wir aus den Lehren von HIECK und RUSSEL erfahren haben. Die morphologisch faßbaren Veränderungen der Grundsubstanz des Kollagengerüsts des Gewebewassers werden wir nämlich letztlich immer wieder vom Standpunkt der gestörten Funktion der Zelle her betrachten müssen. Der Stoffwechsel dieser Strukturen kann nicht anders als in Abhängigkeit bzw. Wechselwirkung mit der Zelle stehend konzipiert werden. Insonderheit gelten diese Überlegungen für die bindegewebigen Organe oder Organgerüste mit mesenchymaler Funktion. Die Herzklappe als ein solches Organ katexochen muß im Rahmen ihrer Reaktionsmöglichkeiten vor allem in den Anfangsstadien in besonderem Maße solche intracellulären Veränderungen aufweisen. Ihr Nachweis steht in unseren Befunden als Ergebnis darum ganz im Vordergrund. Das Odem mit allen Übergangen zu cellulären sowie intracellulären desmolytischen Veränderungen erweist sich als der Vorläufer und Initiator von tiefgreifenden Störungen im aufgelockerten Kollagen- und Elastingerüst der Herzklappe. Es zeigt sich dabei, daß die Gewebbestandteile dieses Organs sehr empfindliche Acceptoren für recht heterogene Noxen sind, eine Empfindlichkeit ja Reizbarkeit erweisen, die wir früher nur besonderen Bindegewebsabkömmlingen wie z. B. den im reticulo endothelialen System zusammengefaßten Zellelementen zuerkennen.

Damit erwacht die Frage, ob dem kollagenen und elastischen Gewebe der Herzklappe infolge seiner Lagebeziehung zum Blutplasma eine Sonderstellung, vielleicht auch Sonderleistung eigen ist, oder ob unsere Beobachtungen erlauben, gleiche Reaktionsbereitschaft und -möglichkeit auch anderen kollagenen Geweben zuzuerkennen. Die neuesten Forschungen im Gebiet der Gefäßpathologie, die

Untersuchungen an Menisci, Gelenkbandern, Schleimbeuteln und Hygromen bieten viele Hinweise dafür, daß der Herzklappe im Hinblick auf ihre Reaktionsbereitschaft und Form keine grundsätzliche Sonderstellung zukommt sondern daß sie als Teil eines weiter zu verstehenden Systems in den Reaktionen mitgeht. Immer wieder stoßen wir auf die formalgenetisch prinzipielle Gleichartigkeit der entzündlichen Reaktionen des ganzen Gefäßsystems in diesen Formenkreis gehören zweifellos eine Reihe von Prozessen die offenbar allen bindegewebigen Strukturen des menschlichen Organismus gemeinsam sind. Wenn wir auch glauben daß Vereinheitlichungstendenzen und Ganzheitsbetrachtungen oftmals die Synthese der Analyse vorzunehmen und uns Scheinergebnisse liefern so zeigt die Formulierung dieser Zusammengehörigkeit durch die amerikanischen Autoren als collagen diseases doch Ansatzpunkte für die weitere Herausarbeitung dieser Analogien auf und sollte den Morphologen dazu anregen neues Material beizubringen. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen spielen sich diese wenn nicht spezifischen so doch sowohl charakteristischen als auch gewissermaßen begrenzten Erkrankungen des Bindegewebes zwar zwischen den beiden von ROSSLE aufgestellten Ecksteinen seröse Entzündung und Sklerose ab gehen aber in ihrem Formenreichtum und in ihrer Bedeutung darüber weit hinaus. Legen doch auch unsere am Bindegewebe der Herzklappe gemachten Beobachtungen und Befunde nahe daß dem Bindegewebe nicht nur statische und mechanische sondern auch kolloidchemisch zu formulierende Bindungsfunktionen im Hinblick auf die Wasserbewegungen zuerkannt werden müssen wie es in diesem Ausmaß dem Epithelgewebe nicht eigen zu sein scheint. Das Studium der formalen Genese der Endokarditis läßt bei diesen Bindungsfunktionen Gradunterschiede im Sinne eines Entwicklungsablaufs erkennen dieser muß nicht nur die sekundäre Folgeerscheinung eines dyssynchronen Schadens der Membran sein sondern ist gleichermaßen Ausdruck einer gewöhnlichen Eigengesetzlichkeit. Immer mehr sind wir beim Studium der Endokarditis zu der Einsicht gekommen daß die ausschließliche Betrachtung der Endothelschranke als Angriffsort der Schädigung und als beherrschender Ausgangspunkt des weiteren Ablaufs den vielfältigen Erscheinungen nicht gerecht werden kann. Inwieweit eine Schädlichkeit ausschließlich membranbezogen und inwieweit sie auch auf das jenseits der Endothelschranke liegende Gewebe wirkt ist zwar bis zu einem gewissen Grade mit den Methoden der Pharmakologie abzuschätzen wobei sich aber nur eine beschränkte Anzahl von Stoffen als ausschließlich endothelaffin erweist. Wir können diese Endothel-selektivität aber bei Störungen deren auslösende Noxe wir nicht genau kennen keinesfalls im Analogieschluß verallgemeinern und entzündliche Ödeme einfach als Dichtigkeitsdefekt der Endothelhaut betrachten. Der Morphologe wird zudem in den seltensten Fällen in der Lage sein das Substrat dieser Permeabilitätsstörungen am Endothel zu finden. Gerade bei unseren serösen Endokarditiden erweist sich das Endothel zunächst fast durchweg als intakt. Die Annahme von durchaus flüchtigen morphologisch nicht faßbaren Endothelstörungen ist zwar grundsätzlich nicht von der Hand zu weisen bringt uns aber in diesen Fällen kaum weiter. Wir verweisen hierzu auf unsere schematischen Konzeptionen im Abschn. A II 1 (S. 14). Solche auf unsere morphogenetischen Befunde gegründeten Überlegungen und Vorstellungen erweitern die bisherige Faktorenbasis der kausalen Genese der Endokarditis — und vielleicht nicht nur dieser allein sondern auch anderer Abschnitte des Blutgefäßsystems. Diese Erweiterung hat vorläufig mehr die Bedeutung eines Programms wobei wir die Frage stellen inwieweit neben der primären Endothelschädigung eine mit dieser pathogenetisch gleichgeordnete primäre Störung jenseits der Endothelschranke für die Entstehung der frühen Veränderungen der Endokarditis verantwortlich sei.

Eine ganz besondere Bedeutung bekommen die Überlegungen wenn wir funktionell denkend von der Blutströmung der bindegewebiger Bezirke ausgehen sich in den Abwehrapparat des aktiven Mesenchyms einzugliedern d. h. im Rahmen einer allgemeinen Steigerung der resorptiven Leistungen (SIRGEMUND) eine Resonanz zu finden die in Abb. 12 dargestellt worden ist. Auch hier spielt das jenseits des Endothelbelages gelegene lockere Bindegewebe die Hauptrolle. Der experimentell einschließbare Beteiligung an zahl-

komplex zunächst nur eine quantitative aber keine qualitative Antwort ergeben wird. So werden wir vorerst annehmen müssen daß voneinander sehr verschiedene pathogenetische Mechanismen zu einer Endokarditis führen können. Die experimentelle Forschung insbesondere die immunbiologisch orientierten Arbeiten geben uns aber einen Hinweis darauf daß von Sonderfällen abgesehen

sachlich die Unterschiede eher quantitativer als qualitativer Natur sind. Diese Auffassung wird uns unter anderem auch dadurch nahegelegt daß in und kurz

ungen von der Endokarditis

in den pat

soweit wir

überhaupt noch einen abgrenzbaren Inhalt zuschreiben zu

Es wird aufgefallen sein daß wir in dieser Darstellung gegenüber immunbiologischen Erwägungen im Hinblick auf das Endokarditisproblem eine fast überkritische Haltung zeigen. In der Tat klafft eine Lucke zwischen dem was der behandelnde Arzt als „Reaktionslage“ aus Blutbild, Bluteiweißanalyse

Temperatur, Allgemeinzustand, der Pathologe aus dem Ausmaß sowie Typ der cellularen Reaktionen erschließt, und dem, was mit den Methoden und den Begriffen der Immunbiologie in dem speziellen Fall zu beweisen ist. Dieser Gegensatz zieht sich auch durch die experimentelle Forschung. Wir mochten aber meinen, daß die oftmals uferlose Ausweitung des Immunitätsbegriffes in der Endokarditisforschung die Gefahr in sich birgt, daß Erscheinungen, die vorläufig nicht zu erklären sind mit der Zuweisung zu Begriffsinhalten wie „Reaktionslage“ — die ja oftmals eine gewisse Resignation bedeutet — forschungsgemäß auf das tote Geleise geraten, statt daß versucht wird, sie in Experiment und Beobachtung auf bereits bekannte Einzelphänomene zurückzuführen. Wenn auch die erwähnte Diskrepanz keineswegs einzig dasteht — man denke nur an die Tuberkulose —, so ist doch ihre Forderung nicht weniger dringlich, zumal wir glauben, daß neue grundlegende Erkenntnisse im Hinblick auf die Entstehung der Herzklappenschäden vor allem von der Seite der Immunbiologie her zu erwarten sind. Die Resultate der immunbiologischen Rheumaforschung berechtigen zu diesen Erwartungen.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für unsere Vorstellungen über den Anteil dessen an Entstehung und Ablauf der bakteriellen Endokarditis, was mit „Virulenz“ und „Pathogenität“ bezeichnet wird. Die Anwendung dieser komplexen Begriffe in der Diskussion der Endokarditis wird nur dann Nutzen bringen, wenn es in der Zukunft gelingen wird, ihre einzelnen Faktoren zu analysieren und dafür experimentell exakt reproduzierbare Maßstäbe zu finden. Gerade die Forschungen über die Antigenstruktur der A Streptokokken eröffnen diesbezüglich neue Ausichten. Vollige Unkenntnis müssen wir aber noch bezüglich der fakultativ pathogenen vergärenden Streptokokken bekennen. Wir wissen noch nicht, ob einzelnen dieser Keime — auf die Herzklappe bezogen — ein höherer Grad krankmachender Eigenschaften zukommt als anderen, ob also einige dieser Typen die Herzklappe mit besonderer Vorliebe besiedeln. Eine Klärung ist wohl nur mit der weiteren Erforschung ihres Antigenmoleküls zu erwarten. Diese ist auch Voraussetzung dafür, daß die Frage der immunbiologischen Auseinandersetzung des Organismus mit diesen Keimen im Sinne der Sensibilisierung und der Antikörperbildung in der Zukunft befriedigender beantwortet wird als heute.

Wir mochten zum Ausdruck bringen, daß uns die frühesten Veränderungen der Endokarditis für das Verständnis ihrer Pathogenese weitaus wichtiger erscheinen als die klinisch eindrucksvollen Formen z. B. der sekundär bakteriell besiedelten Spätstadien. Hier liegt unseres Erachtens der Ansatzpunkt weiterer Forschung. So mochten wir noch einmal aussprechen, daß die klinisch erkennbare bakterielle Endokarditis keine bakterielle Erkrankung an sich, sondern dem Wesen nach als eine bakteriell bedingte Komplikation einer schon vorher bestehenden Endokarditis anzusehen ist. Dies wird das therapeutische und prophylaktische Handeln in einem anderen Licht erscheinen lassen. Wir werden zwar unter Umständen durch die Antibiotica den aufgepfropften Superinfekt der Herzklappe beseitigen können. Den endgültigen Schutz der Herzklappe vor Neuinfektionen durch Beseitigung der in den meistens narbig veränderten Endokardialflächen schleichenden serösen und fibrinösen Veränderungen erzwingen, ebenfalls aus dem

... prophylaxe möglich  
... einzelne Krankheitsbedingungen, deren  
... mit diesen Prozessen feststeht, von gefährdeten Individuen

fernzuhalten z B Infektionen mit A Streptokokken Leider sind wir in Deutschland in dieser Hinsicht noch in der Unkenntnis der Typenverteilung der Typenverteilung und der epidemiologischen Faktoren so daß uns die Basis einer wirksamen Bekämpfung fehlt Wir müssen uns damit begnügen dem Kliniker zu zurufen, jede Infektion mit A Streptokokken als ein über dem Kranken schwebendes Damoklesschwert zu betrachten, ganz besonders wenn ein alter Herzfehler nachweisbar ist oder ein früher rheumatischer Schub wahrscheinlich gemacht werden kann Ob wir uns entschließen sollten eine Dauerprophylaxe mit Sulfonamiden für alle Träger von Vitien einzuführen in Analogie zu der Chininprophylaxe der Malaria wird der Kliniker in Epidemiole zu entscheiden haben In Amerika sind diesbezüglich Veruche at chemie erfolgreich unternommen worden (FLIPPIN, MACCOCK und WHITFIELD 1916) Wenn man die Todesursachenstatistik unter diesem Gesichtspunkt betrachtet kommt der Aufgabe eine Bedeutung zu die nicht geringer ist als diejenige des Krebs und Tuberkuloseproblems Dem gegenüber wird die Beherrschung von massiveren Bakterien im Hinblick auf die Verhütung der Sekundarbesiedlung durch antibiotischen Schutz vor operativen Eingriffen nur eine bedingte Bedeutung für das Gesamtproblem haben da wir ja damit immer nur einen sehr kleinen Teil der Bakterieneinbrüche in die Blutbahn bekämpfen können

Weitere Ergebnisse für die Klinik haben wir in folgender Tabelle zusammengestellt, die das von uns untersuchte Beobachtungsgut von 300 obduzierten

Tabelle

	Zahl der Fälle	Jahrzehnt									Klinisch		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	+	-	Vitium
I Endocarditis aerea													
II Endocarditis fibrinosa													
1 F verrucosa simplex	44	1	4	3	2	9	4	13	8		3	39	4
2 E verrucosa rheumatica	76												
akut	5		2	1	1	1					3	2	—
rezidivierend	47		2	1	5	14	12	7	7	1	3	18	20
abgelaufen	0				2	1	1	3	2		—	8	1
abgelaufen u F simplex	15					2	3	3	0	1	1	8	6
III Endocarditis chronica fibrosa	118			3	6	12	23	26	41	5	15	82	21
IV Endocarditis granulomatosa													
1 akute bakterielle E	15			3		3	4	4	1		3	8	4
II chronische E ulcero polyposa (lenta)	47		2	8	9	15	6	4	3		34	9	4

Endocarditisfällen umfaßt Wenn wir uns in unserem zahlenstüchtigen Zeitalter sowie als Ärzte vor den Gefahren statistischer Auswertung hüten sollen — die Rangstellung der einzelnen Endocarditisformen in der Häufigkeit der Beobachtungsbeobachtungen mochten wir doch hervorheben Wir finden die E chronica fibrosa recurrens weit voraus an erster die E verrucosa rheumatica an zweiter die E verrucosa simplex an dritter die E ulcero polyposa (lenta) an vierter die E chronica granulomatosa an fünfter die E akute bakterielle Endocarditis an sechster

diagnosen Diese Prozentzahlen verbessern sich beträchtlich durch klinischen Diagnostik, wenn man die als Vitien erkannten Fälle in den einzelnen



Gruppen zurechnet. Wir mochten aber noch einmal hervorheben, daß im klinischen Denken bis heute merkwürdig fest der Irrtum verwurzelt ist, daß die Diagnose „altes Vitium“ gleichbedeutend sei mit abgelaufener, vernarbter (und in diesem Sinne verheilte) Endokarditis. Das ist im pathologisch anatomischen Sinne nie der Fall! Von der Seite der Therapie her bedeutet also in unserem Beobachtungsmaterial die Gruppe „Vitium“ darum keine antibakterielle Prophylaxe, d. h. im strengen Sinne also eine Fehldiagnose, zum mindesten was die Konsequenzen betrifft! So gesehen ist diese Gruppe der „Vitien“ doch sehr groß, Sie stellt sich auf  $\frac{1}{3}$  (65 Fälle = 21,7%) des Gesamtmaterials. Hinzu kommen 173 klinisch unerkannte Fälle = 57,7% der Gesamtzahl.

Die Folgerungen für die Klinik sind damit offensichtlich. Wir erleben Todesfälle von Endokarditiskranken, die oft lange Zeit — oft nachweislich Monate oder Jahre — vom praktischen Arzt, Facharzt oder von einer Klinik wegen eines „Myokardschadens“ oder eines „kombinierten Vitiums“ mit Strophanthin oder anderen Herzmitteln behandelt worden sind. Immer nur wurde die gestörte Funktion der Herzklappen oder des Herzmuskels angegangen. An das Bestehen einer floriden Endokarditis oder eines Rezidivs wurde nicht gedacht. Wenn wir auch die Unmöglichkeit erkennen, alle Fälle mit oftmals geringfügigen Veränderungen klinisch zu erfassen, so ergibt sich unseres Erachtens für den Kliniker die Folgerung lieber einmal zu oft eine floride E. anzunehmen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen als zuzuwarten, bis die klassische Ausprägung des Bildes die Aussichten einer Heilung vermindert. Dabei wird bei den klinisch nicht diagnostizierbaren, aber vermutbaren Fällen der E. serosa und E. verrucosa simplex vor allem auf Grund alter Vitien die skizzierte Prophylaxe im Vordergrund stehen, während bei dem geringsten Verdacht einer Sekundarbesiedlung mit allen Mitteln versucht werden sollte, diese Zusatzinfektion zu klären, um mit der antibiotischen Therapie zu beginnen. Wie schwierig gerade dies letztere sein kann, geht aus dem Abschn. B I, C, VI, 6 hervor. Das Problem des Keimnachweises in vivo wird darum dem Kliniker ganz besonders dringlich erscheinen müssen. Leider bedeutet die Verbesserung der Zuchtmethoden keine Aufgabe, die die Schwierigkeiten grundsätzlich zu lösen verspricht. Es wird deshalb versucht werden müssen, den Nachweis der Sekundarbesiedlung auf indirektem Wege zu ermöglichen, obwohl die Schwierigkeiten der Immunbiologie heute in dieser Hinsicht unüberwindlich scheinen mögen.

Für uns selbst sehr enttäuschend waren die Auswertungsmöglichkeiten der Sektionsaalbakteriologie. Trotz jahrelangen Bemühens ist es uns unmöglich, eine Aussage über die Häufigkeit der Sekundarbesiedlung der serösen und fibrinösen Endokarditiden zu machen, da die agonalen Einbrüche den größten Teil der kulturellen Befunde zunichte machen. Bei der Auswertung der bakteriellen Endokarditiden sind die Schwierigkeiten prinzipiell die gleichen, wenn hier auch öfters ein verwertbares Resultat erzielt werden kann. Das bedeutet in praxi, daß 1. ein Pathologe, der nicht über ein gut eingerichtetes bakteriologisches Laboratorium und bakteriologisch geschulte Mitarbeiter verfügt, nur falsche bakteriologische Herzklappenbefunde ernten kann. Das besagt, daß 2. trotz solcher Bedingungen nur in Ausnahmefällen vom Sektionsaal allein eine bakteriologische Diagnose über die jeweilige Endokarditisform abgegeben werden kann. Bei der überraschenden Häufigkeit klinisch stummer Herzklappenerkrankungen ist dieses Versagen der Sektionsaalbakteriologie ein schwerer Schlag für Pathologie und Bakteriologie, und nicht nur für die Endokarditisforschung allein!

Der Arzt am Krankenbett erlebt die Problematik der Endokarditis stärker, lebensnaher, drängender und depressiver als der auf längere Sicht arbeitende Theoretiker. Für ihn mag es im Hinblick auf den Kranken vielleicht weniger

wichtig sein, die ungelosten Fragen der Pathogenese zu erkennen und scharf zu fassen als vielmehr zu Hilfe zu eilen, therapeutisch zu handeln. So mag in manchen uns wesentlich erscheinenden Punkten der Klinik das Gefühl

## Abhandlung

## Literatur.

- NO 46 (1913) — ARLETON jr, J. L. T.  
 key of streptococcal types in peripical  
 AGRA, G. Über aktinomykotische Endo  
 4) — Pathologische Anatomie III Aufl  
 illectomy on rheumatic infection Amer  
 Über Bau und Entstehung des chroni  
 ihm Virchows Arch 231 111 (1921) —

ASSMANN H u H MOORMANN Erfahrungen mit Penicillin Dtsch med Wschr 1948 I 461 — AUFDERMAUR M Über Endocarditis tuberculosa und kongenitale Lungentuberkulose Schweiz Z Tbk J 197 (1947) — AUTILIA F La bacteriemia tifosa nell'infanzia — Ricerche non metodo di arricchimento Piv clin pediatr 32 818 (1934)

BAEHR G Renal complications of bacterial endocarditis Trans Assoc Amer Physicians 46 87 (1931) — BAEHR G and I E GYRBER Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis Adv Int Med 2 308 (1947) — BAEHR, G and A D POLLACK Disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma J Amer Med Assoc 134 1169 (1947) — BÄRMANN E Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes Virchows Arch 300 342 (1937) — BATHIE Morbid Anatomy 5 40 1797 — BAKER L A u D McGRABE A study of mitral stenosis in patients who survived the age of 50 Ann Int Med 26 901 (1947) — BALDASSARI V Beitrag zur Histologie der Endocarditis Zbl Path 20 9 (1907) — BALZ M Ausführung der Blutkultur während der Behandlung mit Sulfonamiden Schweiz med Wschr 1944 1930 — BARBAGALLO G La sterno medulla culture nelle malattie infettive Polichinco Sez med 45 230 (1938) — BARBER V, and M ROSWADOWSKA DOWSENKO Infection by penicillin resistant staphylococcus Lancet 1948 II 641 — BARRINGTON F J F and J D WRIGHT Bacteremia following operations on the urethra J of Path 33 871 (1930) — BATTISTINI G sui rapporti tra coagulazione del sangue e complemento Fisiol e Med 3 Nr 4 (1932) — BAYNE JONES S The blood vessels of the heart valves Amer J Anat 21 449 (1917) — BEAVER P R E H REINHARD and I J GOODOF Vegetative endocarditis caused by higher bacteria and fungi Review of previous cases and report of two cases with autopsies Amer Heart J 29 99 (1950) — BECKER E Über Knochendendocarditis Munch med Wschr 1923 II 267 — BECK A Ein Beitrag zur Frage des Zusammenhanges von Herdinfection und Allgemeinerkrankung Zbl Bakter 12, 385 (1932) — BRESCH P B E S BRANNON and J V WARREN Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis J of Exper Med 81 9 (1945) — BEISEN K Über die Bedeutung der fibrinösen Gewebsentzündung für die Entstehung endokarditischer Exkreszenzen Verh dtsch path Ges 19,0 (34 Tagg) BEITZKE, H Über die sog weißen Flecken am großen Mitralsegel Virchows Arch 163 343 (1901) — Zur Entstehung der Endocarditis Berl klin Wschr 1920 1233 — BELK W P F J JONES and E FENDRICK The lesions in animals inoculated with streptococcus cardio arthritis Arch of Path 6 812 (1923) — BELL W T Glomerular lesions associated with endocarditis Amer J Path 8 639 (1932) — BENEDICT J Histologische Unterschiede der durch Endocarditis und Lues veranlasseten Aortenklappen Virchows Arch 281 780 (1931) — BENKE R ERNST NEUMANNs fibrinoide Degeneration bei Endocarditis verrucosa Schweiz med Wschr 1933 313 — BENNOLD H F KLYN u T RUSZYLS Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden u Leipzig Theodor Steinkopff 1939 — BERTSCHOFF A Blutgefäße und Herz In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd VI, S 1 Berlin Springer 1936 — BENSLY S H On the presence properties and distribution of the intercellular ground substance of loose connective tissue Anat Rec 60 93 (1934) — BERKEY Manual of Determinative Bacteriology Baltimore 1939 u 1948 — BERNAL A C Entwicklungsgeschichte der Atrioventrikularklappen Gegenbaurs Jb 11 (1876) — BENSTEIN M Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth Report of a case Ann Int Med 4 1138 (1932) — BEVANS M and S A WILLIAMS Jr Tuberculous endocarditis Amer Heart J 24 843 (1942) — BIELING, R Herdinfection und Immunität Verh dtsch Ges inn Med 42 438 (1930) — Experimentell erzeugte chronische Infekt Arthritis Rheumaprob 20 (1931) — BIGGER J W Synergie action of penicillin and sulphonamides Lancet 1944 II 142 — BIGGOLD K Über ein neues Blutkulturverfahren in Gelatine Munch med Wschr 1923 II 970 — Über eine durch anaerobe Streptokokken verursachte Endocarditisform Dtsch med Wschr 1921 443 — Die septischen Erkrankungen Wien u Berlin Urban & Schwarzenberg 1937 — Über das Wesen der Sepsis und ihre Erscheinungsform Dtsch med Wschr 1947 50 — BIKKINAG K E Rheumatic fever Bacteriologic studies of a non methemoglobin forming streptococcus with special reference to its soluble toxin production J Inf Ds 40 549 (1927) — BISHOP Jr L F u M TRUBER Bicuspid aortic valve A differential study between inflammatory and congenital origin J Techn Methods 14 111 (1936) — BJÖRLING F Über mukoides Bindegewebe Virchows Arch 29, 71 (1911) — BLAKE M J FRANK and O SARRER Experimental endocarditis in dogs Arch of Path 27 494 (1939) — BLAKEMORE F S D ELLIOTT u J HART MERRIN Studies on suppurative polyarthritis (joint ill) in lambs J of Path 52 57 (1941) — LE BLANC Die Veränderung 10prozentiger Leptonbouillon als Nährboden für aerobe und anaerobe Bakterien Med Klin 1921 Nr 12 — BLAS E A u C A CHANDLER In vitro studies of Aureomycin agent Proc Soc Exper Biol 1948 Penicillin in sul 15) — BLUMBERG W Arch f Hyg 109 237

(1933) — BOCK H E Sepsis Klin Wschr 1936 II 1138 — Über den Wert der bakterio-

lated intracutaneously or intravenously Arch of Path & Phys (1933) — LOUGH V J  
and F F HARRISON Penicillin plasma concentrations increase and prolongation with

- CABOT R C Facts on the heart Philadelphia W B Saunders Company 1936 —  
 CAMILLY A GARYUNG, VINCEAL et FORESTIER Les sigmoidites aortiques infectieuses  
 malignes a hémocultures négatives pénicillino résistantes Presse méd 55 870 (1947) —  
 CAMILLY A A GIGBERT C NOYER et A TAPPEL La forme a hémoculture négative de la  
 maladie d Osler Arch Mal Coeur 41 74 (1948) — CANNADY, E W The successful use of  
 penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis Illinois Med J 97 94 (1948) —  
 CAPELLI F Erste Untersuchungen über die entzündlichen Schädigungen des Endokards  
 beim menschlichen Fetus Vorläufige Mitteilung Pathologica (Genova) 24 103 (1932) —  
 Endocardite fetale Sperimentale 87 129 (1933) — CAPLANS M Influences affecting the  
 growth of microorganisms latency inhibition and mass action J of Path 14 1 (1910) —  
 CAVELLI P A Studies on the pathogenesis of rheumatic fever Arch of Path 39 148  
 (1945) 40, 158 (1945) 2 119 (1947) — CECIL R L E E NICHOLS and W J STAINSBY  
 Bacteriology of the blood and joints in rheumatic fever J of Exper Med 50 617 (1929) —  
 CELEPY W Zur Kenntnis der Endoarteritis lenta Med Klin 1926 Nr 22 — CHAIR P  
 and C S DUTTIE Identity of hyaluronidase and spreading factor Brit J Exper Path 21  
 324 (1940) — CHAIR H Zur Frage des Übertretens der Diphtheriebazillen in die Blutbahn  
 und ihrer Ansiedlung in inneren Organen Wien klin Wochr 1935 685 — Zur Pathologie  
 der Endokarditis Wien klin Wochr 1932 217 — Pathogenese der rheumatischen Er-  
 krankungen Wien klin Wochr 1930 749 — CHRISTIE R V Penicillin in subacute bac-  
 terial endocarditis Report of Research Council on 147 patients Brit Med J 1946 381 —  
 Med J Austral J 349 (1946) Ref Dtsch med Wochr 1946 278 — Sitzgaber Sect Gen  
 Med Roy Inst 8 Sept 1947 Lancet 1947 II 397 — Penicillin in subacute bacterial endo-  
 carditis Report to the medical Research Council on 269 patients treated in 14 centres  
 appointed by the Penicillin Clinical Trials Committee Brit Med J 1948 I — Penicillin in  
 subacute bacterial endocarditis Brit Med J 1949 II 950 — CHRYSSOGENOIS B Die  
 praktische Differentialdiagnose in der Streptokokkengruppe Zbl Bakter 133 435 (1935) —  
 CILLOTI M Über die Mukoidsubstanz der Herzklappen mit besonderer Berücksichtigung  
 ihrer Beziehungen zum elastischen Gewebe Pathologica (Genova) 24 819 (1933) — CLARKE  
 jr A H and E H SMITH jr Subacute bacterial endocarditis and dental extraction  
 J Amer Dent Assoc 28 1841 (1941) — CLARK F R and F L CLARK Further obser-  
 vations on living lymphatic vessels in the transparent chamber in the rabbits ear Their  
 relation to the tissue spaces Amer J Anat 52 273 (1937) — CLARK F and B J HA-  
 FLAN Endocardial arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease  
 in man Arch of Path 23, 478 (1937) — CLARKE R M and R B HARVING Neisseria  
 catarrhalis endocarditis Ann Int Med 10 117 (1936) — CLAUDE H et C LEVADITI  
 Endocardite chronique à forme ulcéreuse de la paroi auriculaire gauche avec infiltration  
 calcaire consecutive Bull Soc anat de Paris XVIII<sup>e</sup> anno 1894 XII 5 serie 041 —  
 CLAWSON B J An analysis of two hundred and twenty cases of endocarditis with special  
 reference to the subacute bacterial type Arch Int Med 33 157 (1924) — Arch of Path 1  
 911 (1926) — Experimental rheumatic myocarditis Arch Path a Labor Med 2 No 6  
 (1926) — Experimental subcutaneous rheumatic nodules Amer J Path 4 555 (1924) —  
 Experimental rheumatic arteritis Arch of Path 6 947 (1923) — Experimental streptococci  
 inflammation in normal immune and hypersensitive animals Arch of Path 9 No 6 (1930) —  
 Rheumatic heart disease an analysis of 796 cases Amer Heart J 20 454 (1940) — Relation  
 of the Anitschkow myocyte to rheumatic inflammation Arch of Path 32 760 (1911) —  
 Experimental endocarditis with fibrinoid degeneration in the heart valves of rats (Special  
 reference to the fibrinoid) Arch of Path 50 68 (1950) — CLAWSON B J and E T BELL  
 A comparison of acute rheumatic and subacute bacterial endocarditis Arch Int Med 37  
 66 (1926) — CLAWSON B J E T BELL and T B HARTZELL Valvular diseases of the heart  
 with special reference to the pathogenesis of old valvular defects Amer J Path 2 193 (1926)  
 CLEMENT D H and W R MONTGOMERY Subacute bacterial endocarditis Report of a  
 case with apparent failure of sulfonamide prophylaxis complicated by massive hemoperi-  
 toneum Ann Int Med 22 254 (1945) — COHEN A F The rheumatic fever problem  
 Amer J Dis Childr 70 339 348 (1945) — COHEN A F and R P PAVLI J Clin Invest  
 1 769 (1935) — COHEN A H The factor of infection in rheumatic state Baltimore  
 Williams & Wilkins Company 1931 — Studies on the relationship of the rheumatic process to  
 the development of alterations in tissues I part Amer J Dis Childr 1933 — Obser-  
 vations on the character of physiological changes associated with activity of the rheumatic  
 process II part Amer J Dis Childr 1933 — COHEN A E and C LANGE The natural history of  
 rheumatic cardiac disease, a statistical study J Amer Med Assoc 121 112 —  
 COHEN I Gonococci endocarditis J Amer Med Assoc 1916 —  
 Infection by anaerobic streptococci in puerperium —  
 BROOK L and R HARR —  
 Obstet —  
 Lancet

106 cases of puerperal fever by sulphadiazide (streptocide) *Lancet* 1937 II 1237 1291 —  
 COLLIS, W R Bacteriology of rheumatic fever *Lancet* 1939 II 817 — *Continuation*

SHAW and  
 J Amer  
 ans Bac  
 cet 1943 I  
 hr 1922 I

419 DARRÉ, H, et G ALBOT Contribution a l'étude histologique du rhumatisme cardiaque  
 aigu Lésions aiguës du péricarde, de l'endocarde et de leur tissu de soutien *Ann d Anat*  
 path 6, 465 (1929) — DAVIDSON, L S P, J J R DUTHIE and M SUGAR Focal infection  
 in rheumatoid arthritis *American journal of pathology* 1932 38 1-12

DAVIDSON, L S P, J J R DUTHIE and M SUGAR Experimental investigations on the  
 blood synovial fluid and subcutaneous nodules in rheumatoid arthritis *Arch Int Med* 49  
 1-2 (1939)

A  
 F  
 (1)

y clasificación de las endocarditis malignas agudas y lentas *Rev clin españ* 34, 153  
 (1948) — DICK, G. and W B SCHWARTZ Experimental endocarditis of dogs *Arch of*  
 Path 49 1-2 (1939)

- Allgemeinfektion Munch med Wochr 1928 II 1328 — Endothelreaktion und Thrombose Munch med Wochr 1929 I 22 — Experimentelle Endokarditis Klin Wochr 1930 Nr 21 105 — Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie Klin Wochr 1931 I 54 — Körperreaktion und Krankheit am Beispiel der Endokarditis Wochr klin Wochr 1933 153 — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Bd 2 S 13—14 Stuttgart S Hirzel 1948 — DIETRICH A u K SCHRODER Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung Virchows Arch 274 4<sup>o</sup> (1930) — DIETRICH W Über Anfänge der experimentellen Endokarditis Virchows Arch 299 285 (1936) — DIJKSTER C H Endocarditis diatherica Nederl Tijdschr Geneesk 79 (I) 1332 (1935) — DRUMMOND TH Über Ausführung und Beurteilung bakteriologischer Blutkulturen Klin Wochr 1940 200 — Vermindert Thrombinzusatz im bakteriologischen Nährboden das Schwärmvermögen von Proteusbakterien? Zbl Bakt 15 77 (1950) — DOERR W Aus W D STROUD Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases Philadelphia Davis 1946 — DODD P L Serologic relationship between streptococcus group H and streptococcus sanguis Proc Soc Exper Biol & Med 70 593 (1949) — DOERR W Pathologische Anatomie der Glykolysevergiftung und des Alloxandabetes Sitzber Heidelber Akad Wiss Math naturwiss Kl 7 (1949) — DOERR W u H HOLLBACK Über das Myxodemherz Virchows Arch 315 653 (1948) — DOLD H Vitalinhibition und Inhibitionsummanität Z Immunforsch 107 196 (1950) — DOLD H u H R MÜLLER Über die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis hämolytischer Streptokokken (Scharlachstreptokokken) Zbl Bakt 109 392 (1928) — DOLE V P A dialysable medium for cultivation of group A hemolytic streptococci Proc Soc Exper Biol & Med 63 122 (1946) — DOLJANSKI I u F ROULET Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille Virchows Arch 291 300 (1933) — DOLPHIN A and R CRICKSHANK Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis Brit Med J 194 897 — DOMAGK G u C HEGLER Chemotherapie bakterieller Infektionen Leipzig S Hirzel 1944 — DONAT R Zur Frage der fäkalen Endokarditis Frankf Z Path 18 120 (1939) — DOYSELOT E H H KAUFMAN et J C ESCALLE Le traitement de l'endocardite secondaire subaiguë (maladie d'Ober) par la pénicilline Semaine Hôp 1947 1570 — Le traitement des endocardites infectieuses subaiguës par la pénicilline Arch Mal Coeur 41 58 (1948) — DOW D R and W F HAPPER The vascularity of the valves of the human heart J of Anat 66 610 (1931/32) — DOWLING H E and H L HINSW The use of penicillinase in cultures of body fluids obtained from patients under treatment with penicillin Amer J Med Sci 210 756 (1945) — DRIAK F Die Bakterienstreuung bei zahnärztlichen Eingriffen Wien klin Wochr 1948 670 — DRUCKREY H K KUTTMÜLLER u W TRAFFE Experimentelle Beiträge zum Wachstumsproblem bei Geschwulsten und Metastasen Z Krebsforsch 58 407 (1949) — DUBOS R J Observations on the oxydation reduction properties of sterile bacteriological media J of Exper Med 49 507 (1929) — The initiation of growth of certain facultative anaerobes as related to oxy lat on reduction processes in the medium J of Exper Med 49 559 (1929) — The bacteriostatic action of certain components of commercial peptones as affected by conditions of oxydation and reduction J of Exper Med 8 331 (1930) — The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth J of Exper Med 8 331 (1930) — Beitrag in Bacterial and mycotic infections of man Philadelphia J B. L. Lippincott Company 1943 — The bacterial cell Cambridge u Massachusetts Harvard University Press 1949 — DUNCAN C N and J M FAULKNER The action of blood clot by sulfanilamide sulfapyridine sulfathiazole and sulfamethyl Amer J Med Sci 200 492 (1940) — DURAN PEYRALS F Tissue permeability reading factors in infection a contribution to the host parasite problem Bacter (1942)
- The kinetics of the bactericidal action of penicillin and the therapeutic significance of blood penicillin level 47 Gen Meet Amer Bacteriologists J Bacter 61 6 radialial zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin in vitro J Pa 107 44 (1948) — EDEN H Die Krankheiten des Herzens und der Lungen 1929 — Editorial J Amer Med Assoc 14 1269 (1951) — EISENBERG M Myokards und Endokards bei Karzinom Beitr path Anat 10 107 — Enterokokkenrezept Med Klin 1910 874 — Enterokokkenrezept med Wochr 1910 II 94 — EGOLSTON C Rheumatic heart J Med Sci 2 278 (1947) — EHRMANN O Die pathogene Wirkung von Streptokokken Zbl Bakt 119 97 (1935) — Zur serologischen Untersuchung des Magens Darmkanals beim Menschen Arch f Hyg 129 107 — G B ROEMER Mischsäurestreptokokken als Erreger von Endocarditis Beitr zur Enterokokkenfrage Klin Wochr 1944 107 — of saprophytic bacteria in blood culture media with special reference to endocarditis J of Path 46 121 (1938) — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 39 539 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 39 539 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 39 539 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 39 539

- 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
H KAUNITZ u POPPER De ren Erbschaft 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
M A KUGEL The significance of 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
reference to streptococci and 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
L (R) Kaltstreptokokken 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
1) locarditis kuty Dtsch 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
de Nekrose In Handbuch 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
Berlin Springer 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
reference to their association 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
FAHR TH Beiträge zur 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
temus und Scharlach 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
bei Scharlach Streptokokken 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
8) 445 (1940) — HERZ und 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
1 (1934) — FANCONI u W 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
1943 — FARRER S and J 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
cause of congenital carina 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
al 15 C ANDERSON A new 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
846 (1937) — FELDMAN 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
the removals of teeth or 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
P V WIESNER Über Veyal 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
18 1 (1916) — FEARTER 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
zu gleich eine neue Art der 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
apronch to research in ch 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
Tramung or mutation of 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
Use of penicillin in infection 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
LIMSTONE G M Mening 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
FICHER B Über fatale Infek 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
43 (1911) 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
(B procy 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
rimus de 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
Pharmako 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
I of Expe 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
of sulphan 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
Lath 60 (1940) — FETTER H 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
with report of a case 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
F 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
c 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft  
v 1940 1415 — FETTER H Über Erbschaft



Allgemeinfektion Munch med Wschr 1928 II 1328 — Endothelreaktion und Thrombose Munch med Wschr 1929 I 272 — Experimentelle Endokarditis Klin Wschr 1930 Nr 21 102 — Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie Klin Wschr 1931 I 54 — Korperrreaktion und Krankheit am Beispiel der Endokarditis Wien Klin Wschr 1933 153 — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Bd 2 S 13—14 Stuttgart S Hirzel 1948 — DIETRICH, A. u. K. SCHROEDER Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung Virchows Arch 274 425 (1930) — DIETRICH W Über Anfänge der experimentellen Endokarditis Virchows Arch 299 285 (1936) — DIJKSTRA C H Endocarditis diphtherica Nederl Tijdschr Geneesk 79 (II) 1332 (1935) — DIMMING TH Über Ausführung und Beurteilung bakteriologischer Blutkulturen Klin Wschr 1930 209 — Vermindert Tibatinzusatz in bakteriologischen Nährboden das Schwarmvermögen von Proteusbakterien? Zbl. Bakter 155 77 (1950) — DOCK W Aus W D STROUD Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases Philadelphia, Davis 1948 — DODD R L Serologic relationship between streptococcus group H and streptococcus sanguis Proc Soc Exper Biol & Med 70 598 (1949) — DOERR W Pathologische Anatomie der Glykol vergiftung und des Alloxandiabetes Sitzgsber Heidelberg Akad Wiss Math naturwiss Kl 7 (1949) — DOPPEL W u. K. HOLLMACH Über das Myxodemherz Virchows Arch 315 653 (1948) — DOLD H Vitalinhibition und Inhibitionsummunität Z Immunforsch 107 196 (1950) — DOLD H u. H R MILLER Über die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis hämolytischer Streptokokken (Scharlachstreptokokken) Zbl. Bakter 109 392 (1928) — DOLZ V P A diable medium for cultivation of group A hemolytic streptococci Proc Soc Exper Biol & Med 63 122 (1946) — DOLYANSKY L u. F ROZLER Studien über die Entstehung der Bindegewebsläsionen Virchows Arch 291 260 (1933) — DOLPHIN, A. and R CRICKSLANE Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis Brit Med J 194, 897 — DOVLAK G u. C HEOLER Chemotherapie bakterieller Infektionen Leipzig 1944 — DOVAT R Zur Frage der fatalen Endokarditis Frankf Z Path 33 120 (1930) — DOVZELOT E H u. H KAUFMANN et J E FICALLER Le traitement de l'endocardite secondaire subaiguë (maladie d'Osler) par la pénicilline Semaine Hôp 1947 1520 — Le traitement des endocardites infectieuses subaiguës par la pénicilline Arch Mal Coeur 41 111 (1948) — DOW D R and W F HARPER The vascularity of the valves of the human heart J of Anat 66 610 (1931 32) — DOWLING H F and H L HERSH The use of penicillinase in cultures of body fluids obtained from patients under treatment with penicillin Amer J Med Sci 210 756 (1945) — DRIAK I Die Bakterienstreuung bei zahnärztlichen Eingriffen Wien Klin Wschr 1950 620 — DRUCKREY H K KALTMÜLLER u. W TRAFFE Experimentelle Beiträge zum Wachstumsproblem bei Geschwulsten und Metastasen Z Krebsforsch 56 467 (1949) — DUBOS R J Observations on the oxidation reduction properties of sterile bacteriological media J of Exper Med 49 507 (1929) — The initiation of growth of certain facultative anaerobes as related to oxidation reduction processes in the medium J of Exper Med 49 509 (1929) — The bacteriostatic action of certain components of commercial peptones as affected by conditions of oxidation and reduction J of Exper Med 52 331 (1930) — The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth J of Exper Med 53 11 (1936) — Beitrag in Bacterial and mycotic infections of man Philadelphia London u. Montreal J B Lippincott Company 1943 — The bacterial cell Cambridge u. Massachusetts Harvard University Press 1943 — DURAN C V and J M FAULKNER Penetration of blood clot by sulfamylamide sulfapyridine sulfathiazole and sulfamethyl thiazole Amer J Med Sci 200 492 (1940) — DURAN REYNOLDS F Tissue permeability and the spreading factors in infection a contribution to the host parasite problem Bacter Rev 6 197 (1942)

EAGLE H The kinetics of the bactericidal action of penicillin and the therapeutic significance of the blood penicillin level 47 Gen Meet Amer Bacteriologists J Bacter 54 6 (1947) — A paradoxical zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin in vitro Science (Lancaster Pa.) 107 44 (1948) — EGERS E Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße Berlin Springer 1929 — Editorial J Amer Med Assoc 14, 1269 (1931) — EGGER W Veränderungen des Myokards und Endokards bei Kurznom Beitr path Anat 10, 219 (1941) — EGERS, P Enterokokkensepsis Med Klin 1910, 834 — Enterokokkensepsis und Lentasepsis Munch med Wschr 1910 II 934 — EGORITZOV C Rheumatic heart disease in the adult Amer J Med Sci 2 278 (1947) — EHRLICHMAN O Die pathogene tische Bedeutung der Enterokokken Zbl. Bakter 119 97 (1935) — Zur serologischen Diagnostik der Streptokokken des Magen Darmkanals beim Menschen Arch f Hyg 129 176 (1943) — EHRLICHMAN O u. G B ROEMER Milchsäurestreptokokken als Erreger von Allgemeininfektionen zugleich ein Beitrag zur Enterokokkenfrage Klin Wschr 1941 261 — ELLIOTT S D The use of saponin in blood culture media with special reference to blood cultures in subacute bacterial endocarditis J of Path 46 121 (1933) — Bacteremia following tonsillectomy Lancet 1939 I 599 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 32 74 (1949) — ENGLHARDT H u. P KLEY Bakteriostatische Wirkung Med Klin

Bull Hopkins Hosp 78 1 (1946) — GRIFFITH, C. G. Rheumatic fever Its recognition and treatment J Amer Med Assoc 133 947 (1947) — GRIFFITH F The serological Studies on  
 1, (1949) —  
 New York  
 and Libman  
 nec of blood  
 vessels in human heart valves Amer Heart J 27 (1937) — The so called congenital

sierung Schweiz Z Path u Bakter b  
 nisch bakteriologische Untersuchungen  
 Schweiz med Wochr 1942 Nr 50 1366

Pathologie und pathologischen Anat

L, u H J TRIBE Zur Penicillin n n n n  
 Nr 14 428 — HARE R The classification of haemolytic streptococci from the nose and  
 means of vaccination and biochemical tests J of Path 41

ceal and rheumatic  
 M DANKENBERG jr  
 a of patients with  
 — HARRISON R  
 of transplantation  
 9 (1925) — HARR,  
 1 J 1951, 1948 ..

- HARTOCH, O. A. MURATOWA u. F. SCHWITSCHESKAYA. Zur Ätiologie der Endocarditis lenta. Zbl. Bakter. 162: 227 (1927). — HARTZ, P. H. and A. VAN DER SAR. Occurrence of rheumatic carditis in the native population of Curaçao, Netherlands West Indies. Arch. of Path. 41: 33 (1946). — HARVEY, J. C., G. S. MIBICK and I. G. SCHAUB. Clinical experience with aureomycin. J. Clin. Invest. 28: 992 (1949). — HAUROWITZ, F. Fortschritte der Biochemie. Basel: S. Karger 1949. — HADYS u. BURWINKEL. Verh. Kongr. inn. Med. 1949. — HATTE, FEUILLE, J. et F. CAILLIAU. L'endocardite maligne lente de J. Osler. Presse méd. 1940: 174. — HAWK, C. L. Z. and C. A. JANEWAY. Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity. J. of Exper. Med. 85: 571 (1947). — HEHR, F. J. and J. M. NEILL. Formation of serologically reactive dextrans by streptococci from subacute bacterial endocarditis. J. of Exper. Med. 83: 147 (1946). — HELLMAN, D. H. and W. E. HERRELL. Comparative antibacterial activity of penicillin and gramicidin tissue culture studies. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 17: 321 (1942). — HEILMEYER, L. u. W. KEIDERLING. Klinische Wirkungen einer Sulfonamidkombination mit verschiedenem Angriffspunkt (De. Ma.) auf den Ablauf sulfonamid resistenter septischer Krankheitsbilder und ihre Erklärung durch die Theorie einer mehrfachen Fermentkettenblockierung. Dtsch. med. Wochschr. 1947: 74. — HENRI, J. Aneurysmatische Veränderungen an den Atrioventrikularklappen. Virchows Arch. 243: 163 (1923). — HEKTOEN, L. The determination of the infectious nature of acute endocarditis. Arch. of Path. 9: 2 (1930). — HEPD, J. W. and A. A. GOLDBLOOM. Acute streptococcus viridans endocarditis. Report of four cases with autopsy observations in two. Arch. Int. Med. 53: 508 (1934). — HEKFL, G. Über den Einfluss von Tryptin auf das Wachstum von Bacterium coli und Streptokokken in flüssigen Nährboden. Zbl. Bakter. 154: 140 (1949). — HENNEBERG, G. Einführung in die bakteriologische Untersuchungstechnik zur Penicillintherapie. Jena: Gustav Fischer 1947. — Kongressreferat 3. Tagg. Dtsch. Hyg. u. Mikrobiol. Frankfurt 1949. — HERTEL, W. F. Penicillin und andere Antibiotika. Übersetzt von E. SCHULZE. Stuttgart: F. Hirzel 1949. — HERRING, A. C. and W. M. DAVIS. Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis. J. Amer. Med. Assoc. 129: 726 (1948). — HERSCHBERGER, C. D. A. DAVIES and G. SCHWARTZMAN. A case of subacute bacterial endocarditis caused by an unusual microorganism related to the Pleuro Pneumonia like or Grahame-Smith group. J. Mt. Sinai Hosp. 12: 295 (1945). — HERZIG, G. Missbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In: E. SCHWALBE. Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. 1910. Bd. 3/3. Jena: Gustav Fischer 1913. — HEYER, I. Vergleichende Untersuchungen über Häufigkeit, Art, Ausgang und Komplikationen der Endocarditis in der Vor- und Nachkriegszeit nach Sektionsergebnissen. Neue med. Welt 1950: 1634. — HILL, A. M. and H. M. BUTLER. Hemolytic streptococcal infections following childbirth and abortion — clinical features with special reference to infections due to streptococci of groups other than A. Med. J. Austral. 5: 293 (1940). — HIRST, H. L., J. J. VIVRO, A. MERRILL and H. T. DOWLING. Effect of prophylactic administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. Arch. Int. Med. 81: 868 (1949). — HIRSCH, J. Über die Bedeutung der Kohlensäure bei der Zuchtung hämolytischer Streptokokken. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul 1941: 2278. — Studien über die mikrobiologischen Grundlagen der Sulfanilamidtherapie. C. r. Ann. et Arch. Soc. Turque Sci. phys. et nat. Istanbul 1942: Nr. 10. — Penicillinstudien in vitro I. Über den Wirkungsmodus der Penicilline. C. r. Ann. et Arch. Soc. Turque Sci. phys. et nat. Istanbul 1943. — In vitro-Studien zur lokalen Sulfanilamidtherapie. C. r. Ann. et Arch. Soc. Turque Sci. phys. et nat. Istanbul 19: 1945/46. — HIRSCOCK, C. H. Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction. J. of Exper. Med. 40: 445 (1924). — Studies on indifferent streptococci. I. Separation of a serological group — type I. J. of Exper. Med. 49: 393 (1928). — HOARE, F. D. The suitability of Lignoid for use in blood culture media with particular reference to anaerobic streptococci. J. of Path. 49: 574 (1939). — HOBAY, G. L. and M. H. DAWSON. Effect of rate of growth of bacteria on action of penicillin. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 36: 181 (1944). — Relationship of penicillin to sulfonamide action. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 36: 184 (1944). — The relationship of sulfonamides to penicillin action. J. Bacter. 49: 416 (1945). — HOBAY, G. L., K. MEYER and E. CHAFFET. Observations on the mechanism of action of penicillin. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 30: 281 (1942). — HODGSON, M. Herzkrankheiten. Bd. I. Dresden: Theodor Steinkopff 1941. — Frühdiagnose des rheumatischen Herzschadens. Z. Rheumaforsch. 1941: 1. — HODGE, I. VAN DER. De toepassing van Liquoid Roche bij het kweken van microorganismen uit bloed. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1937: 10. — HORING, F. O. Neuere Forschungswege und Ergebnisse auf dem Gebiet der Infektionslehre. Med. Wochschr. 2: 179 (1948). — Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1944. — HOFFMANN, M. S. W. F. WELLMAN and G. P. SAYRE. Escherichia coli endocarditis. Report of a case. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 26: 1 (1951). — HOLLE, G. Über Lipoidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endocarditis. Virchows Arch. 210: 160 (1913). — HOLMGREN, H.

anatomischen Formen der Nierenkrankheiten. Münch med Wschr 1931 69:1 — HURECK

infection enterococci in vitro. Science (Laurens) 1931 103:594 (1931) — JENSEN L. B.  
Beitrag zur Theorie der Endokarditis. Z klin Med 1931 103:594 (1931) —  
and H. B. MORROW. The differential diagnosis of streptococci. J Inf Dis 49:4 (1931) —  
JONES M. Subacute bacterial endocarditis of nonstreptococcal etiology. A review of the  
literature of the years 1936—1949 inclusive. Amer Heart J 40:106  
(1950) — JONES  
expérimentale. P  
über die hypererg  
9:467 (1933) —  
Wschr 1934 11:71

- KAEWEL, H. Endokardtaschen auf dem Septum ventriculorum. Beitr path Anat 73, 431 (1928). — KAISER A D. Factors that influence rheumatic disease in children based on a study of 1200 rheumatic children. J Amer Med Assoc 103, 886 (1934). — KANTNER R. Zur Endokarditis. Mit einem Bericht über penicillinbehandelte bakterielle Endokarditiden. Z inn Med 1919 103. — KAPLAN, H. H. Studies of streptococcal fibrinolysis. III. A quantitative method for the estimation of serum antifibrinolytic. J Clin Invest 20, 347 (1940). — KARPSON. Acute pneumococcus endocarditis following extraction of teeth. J Amer Med Assoc 95, 609 (1930). — KASTNER A. Über Endocarditis lenta. Dtsch Arch klin Med 126, 370 (1918). — KATZMAN, E. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 7/8 Aufl. Berlin 1922. — KATZMAN P u H POLIAKOFF. Studies on the aging heart. I. The pattern of rheumatic heart disease in old age (a clinical pathological study). Ann Int Med 21, 889 (1950). — KEEFER C S. Subacute bacterial endocarditis. Active cases without bacteremia. Ann Int Med 11, 714 (1937). — The pathogenesis of bacterial endocarditis. Amer Heart J 19, 352 (1940). — KILTH and HEILMAY. J Dis Childy 65, 77 (1943). Zit nach ROEMER. — KELLEY E G and E G MILLER jr. Reactions of dyes with cell substances. I. Staining of isolated nuclear substances. J of Biol Chem 110, 113 (1935). — KELLEY W H. The antipneumococcus properties of normal serum. J of Exper Med 55, 877 (1932). — KERNAT Th. Eine seltene Lokalisation der Endokarditis (Endocarditis interatrialis aortica). Zbl Path 59, 353 (1934). — KERN W J, and S R METTER. The circulation of the heart valves. Amer Heart J 1, 96 (1920). — KESLER, G D. Der Wandel in den Anschauungen über den Rheumatismus. Neue med Welt 1950 1287. — KHAIRAT O. The effect of a CO<sub>2</sub> atmosphere on blood cultures. J of Path 50, 491 (1940). — KILLIAN H. Die Penicilline. Freiburg, Br u Aulendorf; Wurt Cantor 1948. — KINSELLA R A. Über Viridans-Endocarditis bei Endocarditis lenta. Beitr path Anat 79, 30 (1928). — KINSELLA R A. Bacteriologic studies in subacute streptococcus endocarditis. Arch Int Med 19, 367 (1917). — KINSELLA R A and O GABRIA. A clinical experiment in subacute streptococcus endocarditis. Proc Soc Exper Biol a Med 23, 136 (1925). — KINSELLA R A and P O WERTER. Experimental streptococcus endocarditis. Arch Int Med 62, 247 (1933). — KISANS I W and R I KOONS. Intra uterine rheumatic heart disease. Arch Int Med 52, 905 (1933). — KIVCUI H. Serologische Untersuchungen an Mundstreptokokken. Z Immunforsch 535 (1936). — KNOVO K. Die vitale Karyin-speicherung. Ein Beitrag zur Lehre von der vitalen Färbung mit besonderer Berücksichtigung der Zelldifferenzierungen im entzündeten Gewebe. Jena Gustav Fischer 1914. — KLEB, M and S KALTFR. The combined action of penicillin and the sulfonamides in vitro. The nature of the reaction. J Bacter 51, 90 (1946). — KLEB M and L J KUNIGELMAN. The correlation between the inhibition of drug resistance and synergism in streptomycin and penicillin. J Bacter 54, 367 (1947). — KLEB P. Stoffwechseluntersuchungen bei Erregern der Endokarditis. Verh Dtsch Hyg u Mikrobiologen, Frankfurt 1940. — Zur Technik der Gruppenpräzipitation bei Streptokokken. Zbl Bacter 156, 484 (1931). — Die mikrobiologische Kontrolle der gezielten Endokardistherapie. Vortr Dtsch Therapiewoche, Karlsruhe 1952. Über die Diffusionsgeschwindigkeit des Penicillins im Agar und ihre Interferenz mit der Latenzzeit des Inoculums. Zbl Bacter (im Druck). — Untersuchungen über Kinetik des Terramycineffektes in vitro I. Mitt. Die Wirkung von Grenzdosen II. Mitt. die Beziehungen zwischen Keimzahl und Wirkungsintensität. Z Immunforsch (im Druck). — KLEB P u H FACELHARDT. Zur Frage der Reproduzierbarkeit biochemischer Merkmale bei Streptokokken. Z Hyg 132, 574 (1951). — KLEIN P H FACELHARDT u G ALTEVACH. Untersuchungen über die Variabilität biochemischer Eigenschaften bei Streptokokken. Z Hyg 130, 436 (1949). — KLEMPERER P. Diseases of the collagen system. Bull New York Acad Med 23, 591 (1947). — The pathogenesis of lupus erythematosus and allied conditions. Ann Int Med 24, 1 (1949). — KLEMPERER P A D POLLACK and O BAZAN. Pathology of disseminated lupus erythematosus. Arch of Path 32, 569 (1941). — Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. J Amer Med Assoc 119, 331 (1942). — KLINGE F. Die Feinweisüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Experimentelle pathologisch anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. Beitr path Anat 87, 180 (1929). — Das Gewebsbild des tieferhaften Rheumatismus. II. Mitt. Das subakute chronische Stadium des Zellknotchens. Virchows Arch 273, 1 (1931). — Das Gewebsbild des tieferhaften Rheumatismus. III. Mitt. Narbe und Regard. Virchows Arch 279, 16 (1931). — Das Gewebsbild des tieferhaften Rheumatismus. VI. Mitt. Befunde an operativ entfernten Gaumenmandeln. Virchows Arch 286, 333 (1932). — Das Gewebsbild des tieferhaften Rheumatismus. VII. Mitt. Zusammenfassende kritische Betrachtung zur Frage der geweblichen Sonderstellung des rheumatischen Gewebeschadens. Virchows Arch 286, 344 (1932). — Der Rheumatismus. pathologisch anatomische und experimentell pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Frg Path 27, 1 (1933). — KNOX, F u A GARDNER. Das Gewebsbild des tieferhaften Rheumatismus. VI. Mitt. Der chronische Gelenkrheumatismus (infektarthritica Polyarthritica lenta) und über

932) — KLINGE, F, u C McEWEN  
t Untersuchungen des rheumatischen  
425 (1932) — KLINGE F, u E Vau

eigener Zerfallsprodukte f  
KNEPPER R, u G WAA  
funktioneller Belastung  
nutrition London 1936  
50 (1932) — KOELSCH  
Ges Kreislaufforsch 163  
Karditis Leipzig S Hir  
Arch Int Med 62 1932

Lesions in the pulmonary artery and valve  
Arch of Path 6 247 (1928) — KUCHIARA, M  
Histologische Forschungen der experimentell hervorgerufenen Veränderungen der Herz  
klappen Trans Jap Path Soc 22, 578 (1932) — KUPP C M and P D WHITE The

extracts *Amer J Med Sci* 69:6 110501 — Lawrence & Fitz-John 1911 — 31

(1912) — The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis that have spontaneously become bacteria free *Amer J Med Sci* 146, 625 (1912) — A consideration of the prognosis in subacute bacterial endocarditis *Amer. Heart J.* 1, 23 (1923) — Subacute bacterial endocarditis with a case and brief

and J B McDONALD The occurrence of beta hemolytic streptococci in the gingivae of normal young adults J Dent Res 1950 43 — MASCOLO M Über die experimentelle — — — — — Zahnkrankh Augst 92 429



- tissue sensitization failure to produce joint and kidney lesions or precipitins with homologous tissues plus streptococci Ann Rheumat Dis 10 116 (1951) — MACKIE T J and M H FRANKLSTEIN A study of nonspecific complement fixation with particular reference to the interaction of normal serum and certain non antigenic substances J of Hyg 29 172 (1928) — MACKIE T J and J E MCCARTNEY Handbook of practical bacteriology Edinburgh Livingstone Ltd 1945 — McNEAL W J and A BLEVINS Bacteriologic studies in endocarditis J Bacter 49, 416 (1945) — McNEAL W J A BLEVINS M R PACIS and A F SLAVYAN Arrest and repair in experimental endocarditis lenta Amer J Path 21 255 (1945) — McNEAL W J M J SPEACE and A F SLAVYAN Early lesions of experimental endocarditis lenta Amer J Path 19 73 (1947) — McNEAL W J M J SPEACE and M WASSEEN Experimental production of endocarditis lenta Amer J Path 15 69 (1937) — Transmission of endocarditis lenta to rabbits Proc Soc Exper Biol a Med 40 473 (1939) — MEADS M H W HARRIS and M FISLAND The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin New England J Med 232 463 (1945) — MEYER H Gibt es spezifisch rheumatische Veränderungen bei Serrampferden? Z exper Med 98 326 (1936) — MELLON R R A study of the diptheroid group of organisms with special reference to their relation to the streptococci J Bacter 1917 81 — MERRILEY P et M WOLF Participation des endotoxines artériocapillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente Presse méd 36 97 (1928) — MEYERSCHEIDT Th u W POHLIS Tryptisch verdauter Magermilch als Nährstoff für bakteriologische Nährboden Med Klin 1950 1284 — MERSCHMIDT E I immunité dans les maladies infectieuses Paris 1901 — Die natürlichen Heilkräfte des Organismus gegen Infektionskrankheiten Vortrag gehalten im wissenschaftlichen Verein zu Berlin am 8 April 1908 Wien J B Teubner 1909 — MEYER J and K M HOWELL Acute endocarditis caused by haem paratyphus B Arch of Path 26 308 (1938) — MEYER K Der Enterococcus als Artindividualität Z Hyg 118 204 (1936) — The chemistry and biology of mucopolysaccharides and glycoproteins Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 6 91 (1934) — Mucoids and glycoproteins In M L ANSON and J T EDSALL Adv Protein Chem 2 247 (1945) — The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase Physiologic Rev 27 33 (1947) — MEYER K u H SCHNEIFELD Über die Unterscheidung des Enterococcus vom Streptococcus viridans und die Beziehungen beider zum Streptococcus lactis Zbl Bakt 99 402 (1936) — MEYER W W Zum Gewebsbild der Trombangitis obliterans insbesondere über die entzündliche Entstehung und weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima Virchows Arch 314 691 (1917) — Wiederauflösung von Kalkablagerungen bei Arteriosklerose Virchows Arch 317 414 (1919) — Interstitielle fibrinöse Entzündung im Formenkreis dysionischer Vorgänge Klin Woch 1950 697 — MICHAELIS L and S GRABER Metachromasy of basic dyes J Amer Chem Soc 67 1212 (1945) — MIRSCHER J u C BOHM Tierexperimentelle Untersuchungen über Ausbreitung und Fixierung von Mikroben im Organismus Schweiz med Wochr 1947 845 — MILLS A A and J GRAY Hemophilus parainfluenzae endocarditis J of Path 47 257 (1939) — MIRICK G S u I G SCHAU Clinical experience with aureomycin J Clin Invest 28 987 (1949) — MIRICK G S L THOMAS E C (LIVEN and F L HORSFALL jr) Studies on a non hemolytic streptococcus isolated from the respiratory tract of human beings I Biological characteristics of streptococcus MG II Immunological characteristics of streptococcus MG III Immunological relationship of streptococcus MG to streptococcus salivarius type J of Exper Med 86 391 (1944) — MITTERMAIER R Über Tonsillitis chronica und Lokalinfection Med Klin 1950 553 — MONCKEBERG J G Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen Virchows Arch 176 472 (1904) — Demonstration eines Falles von angeborener Stenose des Aortenostiums Verh dtsch path Ges (11 Tagg) 1907 294 — Über verschiedene Formen der Gefäßsklerose (Vortr auf der Sitzg vom 16 Nov 1913 der Rheinisch Westfälischen Ges für inn Med Herren u Kinderleilk in Düsseldorf Bericht darüber) Münch med Wochr 1914 392 — Über Arterienverkalkung Münch med Wochr 1920 765 — MOSE J Untersuchungen über die Bakteriologie der Zahnwurzel granulome mit besonderer Berücksichtigung der Herdinfectionsklinik Wien Klin Wochr 99 713 (1947) — MOKOTOFF R, W BRAUN L N KATZ and K M HOWELL The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin Results of 17 consecutive unselected cases Amer J Med Sci 211 395 (1946) — MOORE C Über eine besondere Verlaufsform der Endocarditis lenta Dtsch med Wochr 1949 1424 — MOORE J La croissance des cultures bactériennes Paris Hermann 1942 — MOORE R A Cellular mechanism of recovery after treatment with penicillin Subacute bacterial endocarditis Trans Stud Coll Physicians Philadelphia 14 50 (1946) — MORAGUE V, and W A D ANDERSON Endocarditis due to Pseudomonas Aeruginosa Ann Int Med 19 146 (1947) — MORAWITZ P Klinische Beobachtungen bei Endocarditis lenta Münch med Wochr 1921 II 1478 — MORAWITZ, P u BOGENDORFER Die Streptokokkeninfektion des Herzes Ärztl Fortschr 1921 10 — MORSE R H Bacterial endocarditis due to clostridium welchii Amer J Path 19 413 (1943) — MORSE R H and CH R McLENN Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive

injections of horse serum Amer J Path 25 413 (1949) — MORE P H, D WALGH and S D KOBERNICK Cardiac lesions produced in rabbits by massive injections of bovine serum gamma globulin J of Exper Med 89, 555 (1949) — MORGAN, J A R HERRING F A LANGLEY and M OLEESKY Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis Brit Heart J. 9, 38 (1947) — MORGENROTH J, u L ABRAHAM Depressionsimmunität bei intra venöser Superinfektion mit Streptokokken Z Hyg 91 163 (1921) — MORGENROTH J H BIBERSTEIN u R SCHNITZER Die Depressionsimmunität Dtsch med Wchr 1920 Nr 13 — MORISON, J E Capsulation of haemolytic streptococci in relation to colony formation J of Path 51, 401 (1940) — MORE I H and T D JONES Studies of hemolytic

synthesized by streptococcus salivarius and streptococcus bovis J of Biol Chem 140, 103 (1941) — NIVEN jr, C F, and C J WHITE A study of streptococci associated with subacute bacterial endocarditis J Bacter 51, 790 (1946) — NOGUEIRA, R F, e M M SILVA Bac

Schwere Allgemeinfektion bei einem Säugling durch *Salmonella typhimurium* Zbl Bakt 154 257 (1919) — OTTEBERG P (1931) — OTTO F Beitrag zur Kenntnis der Enterokokken 1938 H 1847 — OWEN R G F A MARTIN and V medium for making blood cultures a preliminary (1916)

PAOGLI W Pathologie und Histologie der all der Allergielehre S 74 Basel Karger 1939 — P coccus vindans bacteremia following extraction of 1 (1939) — PARFENHEIMER A M and W C von GLAS matic fever two cases presenting unusual cardiovascular (1927) — PATOCKA F Methode nouvelle de culture stricta provenant du sang C r Soc Biol Paris 123 478 kokkensepsis unter dem Bilde der Endocarditis lenta A PALL O L F BLAND and P D WHITE Bacterial endocard 149 (1947) — PALNIZCO C C DAVID S PAPADOPO A TRIFIRA et B TIFODORESCO Contribution au traitement p Jaccoud Osier Arch Mal Coeur 41 80 (1948) — PEARCE anoxia as the factor determining the occurrence of experimental 44 2 (1947) — PECK J L and L THOMAS Failure to produce i rabbits by injecting tissue extracts streptococci and adjuvants a Med 471 (1948) — PENFOLD J B Bacterial endocarditis Path 40 163 (1943) — PENFOLD J B J GOLDMAN and R W I tures and selection of media Lancet 1940 63 — PENFOLD W I terial lag J of Hyg 13 215 (1914) — PENFOLD W J and D N concentration of food supply to the generation time of bacteria J of H PENISTAN J L A nonhemolytic group B streptococcus from a case o Path 17 123 (1945) — PERLA D and M DEUTSCH The intestinal mucos matic infection Amer J Path 5 43 (1929) — PERRY C B Bacterial enc in London Wright & Sons Ltd 1936 — PRACH K L u C RILAND A kokken in Zahnwurzelgranulomen Variabilität der Anaerobiense Zbl Bakt PETERSEN F S Endocarditis due to streptobacillus moniliformis J Am 144 621 (1950) — PETERSEN H Histologie und mikroskopische Anatomie F Bergmann 1935 — PFANNKUCHEL W Zum Wesen des natürlichen heims vermagens des Blutes Z Hyg 104 166 (1943) — PFISTERER H Die Eiweiß tungen krkhs forsch 1 407 (1953) — PFISCHL W Die Histozyten der Herzkli Form und ihr Verhalten gegen die Vitalfarbstoffe und verschiedene Reizstoffe Z anat Forsch 17 1 (1923) Die Histozyten der Herzklappe 2 Farbstoffe Zellzerfall Neubildung Zellformabstammungsfragen Z mikrosk anat Forsch 2 (1931) — PROROKOWSKI G Ein neuer Nährboden für Diagnostik und Züchtung im kreisender Streptokokken Dtsch med Wochr 1922 69 — PLATT A Act re endoc in the newborn Report of 2 cases Amer J Path 10 649 (1939) — PLATT A and SHARVOR Acute infective endocarditis in the newborn Arch of Path 20 582 (1930) PORTSCHKE u BOWMER 3 Tagg Dtsch Hyg u Mikrobiologen Frankfurt 1949 — POCI G DEL Sul potere patogeno e tossico dell'enterococco nei comuni animali di laboratorio Iatologica (Genova) 22 9 (1940) — PORTERFIELD J B Classification of the streptococci of subacute bacterial endocarditis J Gen Microbiol 4 92 (1950) — POSTON M L and E ORGAS Immunologic studies on patients suffering from bacterial endocarditis Proc Soc Exper Biol & Med 40 264 (1939) — POWERS G F, u P L BOSSERT Age as a factor in streptococcus J Pediatrics 10 491 (1944) — PRESMANN R S and J B BENDER Effect of sulfonamide compounds on transient bacteremia following extraction of the teeth Arch Int Med 74 346 (1944) — PREVOT A H Les streptococques anaerobes Ann Inst Pasteur 39 417 (1925) — PRIBRAM A Der akute Gelenkrheumatismus Wien 1899 — PREST W D and C J McGEZ Streptomycin in the treatment of subacute bacterial endocarditis J Amer Med Assoc 142 124 (1946) — PREST W S J M SMITH and C J McGEZ Penicillin therapy of bacterial endocarditis a study of the end results in thirty four cases with particular reference to dosage methods of administration criteria for judging adequacy of treatment probable reasons for failures Arch Int Med 79 373 (1947) — PRIOR J T, and T C WATT Endocardial fibrosclerosis a study of eight cases Amer J Path 26 269 (1930) — PRISCHL E Über toetale Endocarditis Arch Kinderheilk 114 1 (1938) — Endocarditis im Neugeborenenalter Mscr Kinderheilk 72 340 (1934) QUINN R W and S J LIAO A comparative study of anti-streptococcal antistreptolysin O antistreptokinase and streptococcal agglutination titers in patients with rheumatic fever acute hemolytic streptococcal infections, rheumatoid arthritis and non rheumatic forms of arthritis J Clin Invest 29 1156 (1950)

prophylaxis  
Bacteremia  
gastroan  
zur pathologi  
kungen des

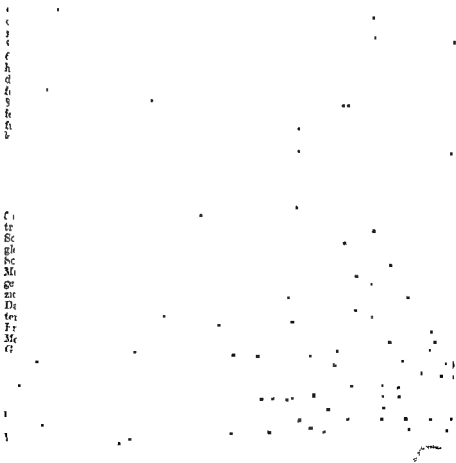
— 1944  
rmine  
9) —  
hweis  
erolo  
uppen  
9) —  
and  
7) —  
1

imatic  
3) —  
3) —  
19 per  
of the  
r and

experimental scurvy and in scurvy with superimposed infection Amer J Path 9 (1933) — The heart valves and muscle in experimental scurvy with superimposed infection with notes on the similarity of the lesions to those of rheumatic fever Amer J Path 10 61 (1934) — RITTER A Die Bedeutung des Endothels für die Venenthrombose Jena Gustav Fischer 1927 — Endothel und Thrombenbildung Dtsch med Wschr 1923 II 1903 — ROBERTS W C The summation of penicillin and streptomycin activity in vitro and in the treatment of subacute bacterial endocarditis J Clin Invest 24 806 (1949) — ROBERTS W C and R TOURSEY Chronic recurrent nonhemolytic streptococcal endocarditis Arch Int Med 81 578 (1930) — ROBERTSON T B Allelocatalytic effects in cultures of Colpidium in hay infusions and in synthetic media Biochem J 18 1240 (1924) — ROSENBERG G B Über die biochemischen Eigenschaften menschlicher pathogener Streptokokken und ihre Beziehung zur serologischen Gruppierung Zbl Bakter 1a2 463 (1948) — Die serologische Differenzierung von Streptokokken aus Krankheitsprozessen des Menschen Zbl Bakter 1a2 561 (1948) — Das serologische und biologische Verhalten der für den Menschen pathogenen Streptokokken Erg Hvg 24 139 (1940) — Präzipitation im Patienten Serum bei Streptokokkeninfektionen Zbl Bakter 1a2 306 (1949) — ROSELE R Allergie und Pathergie Klin Wschr 1933 574 — Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen Virchows Arch 289 780 (1933) — Die Veränderungen der Leber bei der Bakteriösen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organklerosen Virchows Arch 291 1 (1933) — Über wenig beachtete Formen der Entzündung von Parenchymenten und ihre Beziehung zu Organ-klerosen Verh dtsch path Ges 27 152 (1934) — Über Fokalfokulation Anatomischer Bericht Verh dtsch Ges inn Med 51 423 (1939) — Über die serösen Entzündungen der Organe Virchows Arch 311 232 (1943) — Seröse Entzündung Verh dtsch path Ges 1944 1 — ROKITSANSKY Handbuch der pathologischen Anatomie 1 Aufl. Bd II S 20 1844 — Über das Aussehen der Bindegewebssubstanzen und die Beziehung derselben zur Entzündung Sitzungsber Akad Wiss Wien Math naturwiss Kl 13 H 1 (1854) — Handbuch der pathologischen Anatomie 2 Aufl. Bd I b 141 1855 — ROSENBERG E Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis Scharlach und Diphtherie Dtsch Arch klin Med 48 360 (1891) — ROSENBERG M Mikroskopische Technik Munchen Leipzig form Oldenbourg 1948 — ROSENBERG G Der Enterococcus als Erreger von Endocarditis chronica Zbl Bakter 121 75 (1931) — Zur Kenntnis der Interokokken Endokarditiden Klin Wschr 1932 I 356 — POSEVICH M J Subacute bacterial endocarditis Report of a case of reinfection J Amer Med Assoc 128 906 (1948) — ROSENOW Herdinfection und ektaktische Lokalisation Verh dtsch Ges inn Med 1930 — ROSENTHAL A H and F M STONE Puerperal infection with vegetative endocarditis Report of sulfanilamide therapy in 2 fatal cases due to streptococcus haemolyticus groups B and C J Amer Med Assoc 114 840 (1940) — ROSENTHAL J and I FEIGER Pathology of the mitral valve in the older age groups Amer Heart J 23 346 (1947) — ROTH O A L CAVALLARO R H PARROT and I CELESTANO Aureomycin in prevention of bacteremia following tooth extraction Arch Int Med 86 498 (1946) — ROTHBARD S Bacteriostatic effect of human sera on group A streptococci I II III J of Exper Med 82 107 119 (1945) — Protective effect of hyaluronidase and type specific anti serum on experimental group A streptococcus infections in mice J of Exper Med 89 325 (1948) — ROTHBARD S and R F WATSON Variation occurring in group A streptococci during human infection progressive loss of M substance correlated with increasing susceptibility to bacteriostasis J of Exper Med 97 521 (1948) — ROTHBARD S R F WATSON H F SWIFT and A T WILSON Bacteriologic and immunologic studies on patients with hemolytic streptococcal infections as related to rheumatic fever Arch Int Med 82 229 (1948) — ROTHMANN A Bactériöse Erkrankung mit ulceröser Endokarditis Verh dtsch path Ges (28 Tagg) 1935 194 — ROULET F Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen Erg Path 22 1 (1937) — Methoden der Pathologischen Histologie Wien Springer 1938 — ROUND H H J R KIRKPATRICK and C G HALL Further investigations on bacterial infections of the mouth Proc Roy Soc Med 29 1502 (1936) — RUDOLPH W Wachstumsfaktoren und Antiwuchsstoffe Beiträge zur Internat Z Vitaminforsch 1918 Nr 5 — RUDOLPH J M Pneumococcal endocarditis Arch Int Med 62 329 (1938) — RYAN M A Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth Guy's Hosp Rep 80 39 (1930) — RUSSELL W O and M LAYB Puerperal streptococcal endocarditis A complication of erysipelas Report of a case with necropsy J Amer Med Assoc 114 1045 (1940)

SACHS H Heterogeneous antibodies in subacute bacterial endocarditis J of Path 34 105 (1942) — SAFFORD C E J M SHERMAN and H M HODGE Streptococcus salivarius J Bacter 33, 263 (1937) — SALTER R C Observations on the rate of growth of B coli I Inf Dis 24 260 (1919) — SALLS G Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta Med. Klin 1920 1107 — SANCHEZ DE LA MORA Arch Benefic Provinc de Jaén 1947 130 Ref Exc Med Int Med 1 49 (1949) — SAPHIR O Endocardial pockets Amer J

- Path 33 733 (1930) — Myocardial granuloma in subacute bacterial endocarditis. Arch of Path 42, 574 (1946) — SARNIS, O. and E. P. LLOYD. True aneurysm of the mitral valve in subacute bacterial endocarditis. Amer J Path 21 87 (1948) — SARNIS, O. and S. A. HILL. Rheumatic bacterial endocarditis in children. Amer Heart Med J Dresden. Bakterien des Wurzelkanals



$$Y \cap U \setminus \{x_0, x_1, x_2, x_3, x_4\}$$

SHERMAN, I M G E HOLM and W R ALAB: Salt effect in bacterial growth III J Bac  
ter 7 583 (1922) — SHERMAN, J M C F: The streptococci Bacter Rev 1, 1 (1937) —

u J W FERREBEE J of Exper Med 30 267 1919. -- K. C. FERREBEE, J M DEHLEN  
A serological classification of viridans  
from subacute bacterial endocarditis  
and C. G. FLAKE Blood cultures after  
FRANC, K. u A GABELE Die Nachh  
Wachr 1919. 1413. -- Über die Nach

[illegible]In R. Deane's *Bacterial and*



- Med J 38 307 (1931) — **THILL, C J** and **O O MEYER** Experience with penicillin and dicoumarol in treatment of subacute bacterial endocarditis Amer J Med Sci 213 300 (1947) — **THOMSON J G** Experimentelle Versuche über Endokarditis Beitr path Anat 95 316 (1930) — **THOMSON S** and **I INNES** Hemolytic streptococci in the cardiac lesions of acute rheumatism Brit Med J 1940 II 723 — **THOREL CH** Pathologie der Kreislauforgane Erg Path 9 539 (1903) — **TILLET W S** The bactericidal action of human serum on hemolytic streptococci J of Exper Med 43 147 (1937) — **TILLET, W S** and **P L GARNER** The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci J of Exper Med 58 485 (1933) — **TRISLEY C M** Pneumococcal endocarditis Arch Int Med 75 82 (1945) — **TODD E W** J of Exper Med 48 493 (1928) Zit nach LANCEFIELD 1940 — J of Exper Med 36 26 (1932) — Antihemolysin titres in hemolytic streptococcal infections and their significance in rheumatic fever Brit J Exper Path 15 248 (1932) — The differentiation of two distinct serological varieties of streptolysin streptolysin O and streptolysin S J of Path 67 423 (1938) — **TODD E W** and **L F HEWITT** A new culture medium for the production of antigenic streptococcal haemolysin J of Path 31 973 (1933) — **TOMMERT P** and **W McDERMOTT** Amer J Med Sci 7, 371 (1949) — **TOROFF A S W** Blood cultures from pulmonary artery and aorta in patients with infected patent ductus arteriosus Proc Soc Exper Biol & Med 49 568 (1942) — **TRETSKOFF** Das basophile Gallertgenetische Z mikrosk anat Forsch 12 (1927) — **TRIAS DE BES L** A propos des endocardites lentes bacteriemiques et abacteriemiques Praxis (Bern) 1944 62 — **TROITZKI ANDRZEJEW A M** Die Lipoidablagerung im großen Mitralsegel Zbl Path 38 247 (1926) — Über die Lipoidablagerungen im großen Mitralsegel Virchows Arch 262 81 (1926) — **TSCHECHTE** Referat 3 Tagg Dtsch Hyg u Mikrobiologen Münster 1941 — **TCHULIKOV W I** Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der kardiovaskulären Form von chronischer Sepsis (chronischen und nicht abhängenden oder rezidivierenden Endokarditiden Myokarditiden Periarteritis nodosa usw.) Kkh Forsch 8 443 (1930) — **TCHULIKOV P A** and **A M HARVEY** Experiences in the management of subacute bacterial endocarditis treated with penicillin Amer J Med Sci 1948 37 — **TRACYCLIFF, R** and **C I WOOLSEY** The presence of roughness in streptococcus cultures from endocarditis J Inf Dis 56 116 (1935)
- LYNDA H** Morphologische Studien des Schleims I Mitt Über die nicht glykogenen durch Bestoches Karmin färbbaren Substanzen Trans Jap Path Soc 21 123 (1936) — **LYGAR J** Synergistic effect of para aminobenzoic acid and sulphapyridine on penicillin Nature (Lond) 162 245 (1947) — **Penicillinase from B subtilis** Nature (Lond) 164 236 (1944)
- VALBEL F** Die Fibrinüberempfindlichkeit (Gewebehypersensibilität) des Bindegewebes II Teil Beitr path Anat 59 374 (1932) — **VECHU B DE** The endocarditic process in childhood Arch of Path 12 49 (1930) — **VELL W H** Der Rheumatismus und die streptomykotische Symbiose Stuttgart Ferdinand Enke 1939 — **VFRAGATA O** Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen Virchows Arch 134 59 (1930) — **VILLARDO GORN** Batter 26 1201 (1938) Zit nach HINSHU Vitae 1949 — **VIRCHOW R** Gesammelte Abh 1846 136 — **VOZOT H** Anatomische Befunde bei klinisch geheilter Endocarditis lenta Z klin Med 145 170 (1931) — **VOLLHARD F** Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl 1931 — **VONERERKRANKUNGEN** und **Hochdruck** Leipzig Johann Ambrosius Barth 1942 — **VONGLAICH W C** Auricular endocarditis of rheumatic origin Amer J Path 2 1 (1926) — **VONGLAICH W C** and **A M PAPPENHEIMER** Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatism Amer J Path 2 235 (1926) — Relationship between rheumatic and subacute bacterial endocarditis Arch Int Med 56 173 (1935)
- WADSWORTH A B** A study of the endocardial lesions developing during pneumococcus infection in horses J Med Res 39 279 (1919) — **WATJEN J** Fado Myocarditis rheumatica mit rheumatischer Aortitis Münch med Wochr 1942 2062 — **WARTER VL** Zur Kenntnis der Pathogenität des Streptococcus lactis Schweiz Z Path u Bakter 7 103 (1944) — Nicht-hämolytische Varianten des Streptococcus pyogenes Schweiz Z Path u Bakter 8 278 (1945) — Die Schwierigkeiten der biologischen Enterokokkendiagnose Schweiz Z Path u Bakter 13 15 (1940) — **WALDOW H J** Endokardreaktionen bei Säuglingen und Kleinkindern an Mitr- und Trikuspidalklappen Virchows Arch 29, 21 (1935) — **WALKER H H** Carbon dioxide as a factor affecting lag in bacterial growth Science (Lancaster Pa) 76 602 (1932) — **WALTER A** Verh Kongr inn Med 1949 — **WALTR A G** PEIVOLDU L Hrit MEYER Das Endocarditis karta Problem Dtsch med Wochr 1948 467 518 565 — **WARD G E S R J MEANOCK F I SELBY** and **R D SIMON** Treatment of subacute bacterial endocarditis by penicillin Brit Med J 1946 393 — **WASHBURN M R** **I C WHITE** and **C F NIVEN JR** Streptococcus sbe immunological characteristics J Bacteriol 61 113 (1946) — **WEAR, J T** and **A P MORITZ** The incidence and significance of blood vessels in normal and abnormal heart valves Amer Heart J 11 7 (1937) — **WEDDING E S** Actinomycotic endocarditis Report of two cases with a review of the literature Arch Int Med 79 263 (1947) — **WELDLICH A** Beitrag zur Biologie der Rotlauferritterser Beil u Münch

carditis due to *B. tularensis* treated by streptomycin, Illinois Med J 92, 182 (1947) —

mental pneumococcal septicaemia and anti pneumococcal immunity, J of Path 30 185 (1937) — W. T. T. Über Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebeschädigung bei der Ratte, Virchows Arch 300 373 (1937) — Wulff, F. Z. On thermostabile bacteria

ed  
ff

## Sachverzeichnis.

<b>Abakteriämische Formen</b> 80 189, 218 237	<b>Anpassungszeit der Keime</b> 66	<b>Bakterienhaufen</b> 33f., 86, 170, 171, 185 186
<b>Abklatschendoharditis</b> 159	<b>Anti Aortenserum</b> 164	<b>Bakterieninjektion</b> 253f., 265f.
<b>Abriß von Klappengewebe</b> 64	<b>Antibiotische Therapie s Penicillintherapie</b>	<b>Bakteriennachweis im Schnitt</b> 34, 86 87, 185
<b>Absättigung</b> 94, 107	<b>Antigen</b> 14, 16	ichweis 123 139
— s auch Absorption		18
<b>Abscess</b> 174		Faktoren
<b>Abscheidungsthrombose</b> 23 25f., 143, 186f.		
— s auch Thrombose und Warzenbildung		
<b>Absorption</b> 107	<b>heterogenetische</b> 218	<b>Bakteriostatische Dosis</b> 236 241
<b>Absterbegeschwindigkeit</b> 234f., 237	—, komplementbindende 72	<b>Basophilie</b> 8, 60, 130, 131, 141 153, 235, 264
<b>Absterben normales</b> 66 228, 229f., 240	<b>Aortenatresie</b> 246	<b>Besiedlung</b> 32, 33f., 36 87f. 123, 126, 139 140 172 173 175, 177, 189, 191, 192 253 234 260
<b>Absterbequote</b> 233, 235	<b>Aortenklappencommisur</b> 4, 57f., 111f., 128, 139f., 142 146, 151	—, agonale 84 123, 140 —, Häufigkeit 140
<b>Absterbezett</b> 67	<b>Argentophile Fibrillen</b> 7	<b>Dielschowsky Färbung</b> 55
<b>Abtötungsquote</b> 233	— s auch Silberfibrillen	<b>Bindungsfunktion</b> 276
— s auch Absterben	<b>Argininspaltung</b> 104	<b>Blättchen Test</b> 228
<b>Abwehr</b> 260, 262	<b>Arterielle Blutentnahme</b> 80	<b>Blockade</b> 37
— s auch Reaktionslage	<b>Arteritis</b> 49	<b>Blutbacteriämie</b> 69 71f., 86 902 904 909 910 910
<b>Acceleratoren</b> 67, 69	<b>Arteriosklerose</b> 18, 30 42, 52 163	
<b>Accelerationsmangel</b> 72	<b>Arthur Phenomenon</b> 255, 269	
<b>Actinomycetes</b> 213	<b>Aschoffsche Knoten</b> 23 123 141 145 146 147 148	
<b>Adaptation</b> 82, 83 243		
.		
.		
.		
.		
<b>Allelokatalyse</b> 73	<b>Ausheilung</b> 185, 191, 243, 261 163f. 20 55, 113 17, 179 213	— s auch Schrankenfunktion <b>Blutkultur</b> 65f., 188, 203 219 220f., 259 <b>Blutplättchen</b> 27, 35 123 139 169, 174 186 188 <b>Blutplasmaphorese</b> 6, 18 <b>Blutspiegel (Penicillin)</b> 238 239, 241 <b>Blutzusammensetzung</b> 12 <b>Brain heart infusion</b> 77 <b>Brucella</b> 213
.		
.		
<b>Altersveränderungen</b> 5, 16	<b>Bacitracin</b> 228, 242	
<b>Alveolarpyorrhoe</b> 203	<b>bacteria free stage</b> 220f., 244	
<b>Amyloid</b> 63	<b>Bactericide Dosis</b> 236 241	
<b>Anerobiose</b> 69 78	<b>Bacteriämie</b> 172	
<b>Anästhesie und Bakterienem- bruch</b> 203f.	— durch Antibiotica 229f. — des Serums 72 73	

Chlorvergiftung 159	Elasticaaufsplitterung 138	Endokardtaschen 59
Chromotropie 42 43 49	139	Endothel 12 36f 63 170 121
Clearance 79 204 208	Elasticadefekt 60 61	19' 124 133 13 141
Clostridien 213	Elasticahyperplasie 53 54 131	15' 153 17' 186 188
Co Acervate 17	138 159	209 246 254 263 264
Colibacillen 213	Elasticaachwund 46 60	2 6f
Colendokarditis 198 217	— s auch Entelastinisierung	— s auch Schrankenfunktion
Colitypen pathogene 106	Elasticaerstorung 146 148	Permeabilität Blutge
Cohnvaccine 254	256	webschranke
Collagen disease 17 276	Embolie 3 28 139 149 169	Endotheldefekt 32 35 131
Collodiontest 164	19' 193f	139 186
— eosinophile 125 157	fibrosa 111	— s auch Kollagenschwund
Degenerative Wirkung 232	intrauterine 108	und Desmolyse
Demarkation 189	— s auch Rezidive	144
Demaskierung 47 55	—	—
Depressionsimmunität 3 166	—	—
214	—	—
Desinfektionsmittel 207 230	—	—
Desmolyse 6 14 32 44 46f	—	—
III 116 258	—	—
— s auch Entkollagenisierung	—	—
und Kollagenschwund	—	—
Dextran 98 99 103 104 207	—	—
Dextrosebouillon 76	—	—
Diagnose gleitende 2 151 157	—	—
168	—	—
Dialister 213	130 131	—
Diffusionstest 2 8	— s auch Rezidive	Fensterung 58
Diphtherie 213	—	—
Diphtherietoxin 159 204 265	—	—
Diphtherische Pseudomembran	—	—
28 187	—	—
Diplokokken 201 219	—	—
Dissociation III 117 131	—	—
Dosis inoculatoria minima 66	—	—
71	—	—
Durchtrankung 6f 25 33 55	—	—
Dyskollidität 16	—	—
Dysorie 6 12 14 18	—	—
Einsaat 66f	—	—
Einschmelzung 174	—	—
Fanzellkulturen 89	—	—
Eiweiß Lipoidfraktion	—	—
Eiweißbrüchikel 56	—	—
Elastica 8 29 30 41	—	—
III 61 121 135	—	—
275	—	—
Elasticaarmut 41	—	—
Elasticaatrophie 8	—	—

- Fibrinose Entzündung s auch  
   f fibrinosa  
   — bei der E ulceropolv  
     posa 170  
 Fibrinoid 2 15 42 59 137  
   141 261  
 Fibrinolyse 96  
 Fibrinschicht 87  
 Fibrinwarze 134 136  
 Fibrinzerfall 30 137  
 Fibroelastosis 246  
 Fibrose 149f  
 Fieberanstieg und Blutent-  
   nahme 80 81  
 Filtersysteme 79  
 Fokalinfection 164 165f 197  
   198 206  
 Fokaltoxikose 159  
 Formalgenese 275  
 Formamidazung 106  
 Formamidextraktion 94 101  
 Formolfixierung 19 20  
 Fortner Platte 78  
 Fragile Erreger 65 66  
 Fremdeiweiß Sensibilisierung  
   163  
*Gaffka tetragena* 212  
 Galleresistenz 94 94 103  
 Gallertgewebe basophiles o  
 Galtstreptokokken 97  
 Gefäße 44f  
 Gefäßkaliber 12  
 Gefäßklerose 53  
 Gefäßwunderkrankungen 193f  
 Gelenkrheumatismus akuter  
   159  
   — s Rheumatismus  
 Genitaltraktflora 201  
 Gentianaviolett 77  
 Geographische Faktoren 146  
   — Unterschiede 127  
 Geschwür s ulceröse Ent-  
   zündung  
 Geschwürsbildung 173  
   — s Ulceration  
 Gewebestimmung s Im-  
   munität Reaktionslage  
   Sensibilisierung Hyper-  
   ergie  
 Giftstoffe 124  
   — s toxische Faktoren  
 Giftwirkung 13  
   — s auch Toxinwirkung  
 Gingiva 202  
 Gingivitis 34 166 203 204  
 Glomerulitis 169  
 Glomerulonephritis 157 164  
   246 209  
 Glomerulosklerose 157  
 Glucosebouillon 75  
 Glykol 13  
 Glykolyse 13 15 66 68 229f  
   231 232 234 235 236  
   — der Blutzellen 64  
 Gonokokken 213  
 Grampräparat 77  
 Granulationsgewebe 30 36 52  
   124 145 171 181f  
 Granulierende Entzündung 51  
   52  
   — — bei der E ulcero-polv  
     posa 181f  
 Granuloerlen s Leukocyten  
 Granulom rheumatisches s  
   Aschoffsche Knötchen  
 Granulome s Ostiiten  
 Gru   —   —   — 8 14 15  
 Gummisavanne  
 Gußplatte 73  
 Gußplattenverfahren 66  
 Hämolysetyp 91f 199  
 Hämolyseverlust 92 166  
 Hämolytische Streptokokken  
   s Streptokokken Gruppe A  
 Hæmophilus 213.  
 Haptene 97 164  
 Hautbeteiligung bei E p 195.  
 Hauttest s Intracutantest.  
 Heilung s Ausheilung  
 Hemmungsdosis 228 229 231  
   232 234 235 236 241f  
 Herdinfection 166 167  
   — s Fokalinfection  
 Herdnephritis s Nephritis  
   Lomzini  
 Herdstreptokokken 168 167  
   260 262  
 Herzfehler congenitale 178  
   207 208  
 Herzklappengefäße s. Vascu-  
   larisation  
 Herzneißbildungen 246. 247  
 Hirnbeteiligung 197  
 Histamin 700  
 Histaminschock 13  
 Histaminvergiftung 13  
 Histocyten 141 152 171 260  
 Histocytenreaktion 161  
 Histocytenvermehrung 9  
 Histocytenwucherung 20 30  
   60 51f, 117 125 130f  
   135, 136, 137 144 146 169  
   179 184 189 250 256 259  
 Histoplasma 213  
 Hyalin 2 18 23 24 49 66  
   123 137 140 141 142 143  
   157 154  
 Hyalinbildung 53  
 Hyalinoz 30 39 41 52f 115  
   129 122 149 254  
 Hyaluronidase 17 96 97 160  
 Hyaluronsäure 17 42 49 96  
 Hypertrope 1 175 187 243  
   264  
   — gegen Streptokokken 162f  
 Hypergie 1  
 Hyperkollagenose 53  
 Hyperplasie der Klappe 154  
   — zentrale 5 II 43 157, 216  
 Hypoxydase 15  
   — s Sauerstoffmangel  
 Identitätsbeweis zweier Stäm-  
   me s Viridansgruppe Typa-  
   sierungsmöglichkeiten  
 Imbibition s Ödem  
 Immunbiologische Faktoren  
   31 44  
   — Reaktion 15  
     —   —   — 162  
       3 126 141, 170,  
 Immun s Faktor 1  
 Immunitätszustand 261  
 Immunkörper gegen Strepto-  
   kokken 208  
 Immunserum Verbreiterung  
   des 107  
 Induktionswirkung 243  
 Infarkte 149 157 169 193f  
 Infarktärben 157  
 Infektionsdosis 34 102 210  
   173 210  
 Infiltrationsanästhesie 203  
   204  
 Influenzabakterien 213  
 Initialstadien 87  
 Inoculationsdosis 99  
 Inulinapaltung 94 102 103  
 Insusad 71 14 18 19 20 21,  
   22 24 32 34 35 36 39  
   43 50 51 57, 64 128  
   134 144 179 180 249  
   270  
   —, fibrinnekrotisches 186  
   — fibrinöses 130f  
   —, serosus s seröse Ent-  
     zündung  
 Insudative Prozesse 144 145  
 Insuffizienz 3 116  
 Internationales Einheits 229  
 Intracutantest 162 163  
 Invitro Wirkung 229  
 Ionenwirkungen 13  
 Joint ill 97 208  
 Kalkknoten 157  
   — s auch Verkalkung  
 Katalase 64  
 Kausalgenese 277  
 Keimbeseidung s Besiedelung  
 Keimdepots 81  
 Keimenbrüche 197 201 270  
   — s auch Bakteriämie  
 Keimgehalt der Herzklappe  
   post mortem 89  
   — der Organe post mortem  
   84 85  
 Keimbildung 31 32 34  
   — s auch Besiedelung

[illegible]

- Parainfluenzabacillen 66  
 Pasteurella 213  
 Pathogenität 2, 34, 92, 105, 171, 172, 173, 192, 208, 215f, 263  
 Penicillinase 232, 242  
 Penicillinresistenz 207, 241, 242, 243  
 Perikarditis 147, 183  
 Permeabilität 17, 56  
 — s Schrankenfunktion  
 Permeabilitätspathologie 38  
 Permeabilitätsschaden 12, 13  
 Permeabilitätsstörung 18  
 Pferdeserum 254, 255, 256  
 Pitressin 255  
 Planmessungen 5  
 Plasmazelleninfiltration 145  
 Pleuropneumonie 213  
 Pneumokokken 200, 204, 212, 233  
 Polyanetholsulfonsaures Natrium s Liquoid  
 Polyarthrit 160  
 — s Rheumatismus  
 Polypen 27, 28, 29, 36, 52, 177, 179, 184, 185, 191, 192  
 Polypenbildung s Warzenbildung  
 106  
 Praecipitate im Patientenblut 218  
 Procan 203  
 Prodigiosubacillen 203  
 Proliferative Erscheinungen 49  
 Proteosepton 69  
 Pseudomonas 213  
 Puerperalinfectionen 96, 97, 201.  
 Pulmonalatriesie 245  
 Pulmonalstenose 245  
 Pyogene Keime 34, 160, 171, 194, 216, 217.  
 — Streptokokken 208  
 p Aminobenzoessäure 67, 70f, 232  
 p Amino Hippursäure 218  
 Pu 16, 70  
 Put der Blutkultur 70  
 P-Substanz 96, 162  
 Quellung, gelatinöse 254  
 — s Grundsubstanz, Odem und Verquellung  
 fische 73  
 Reizzustand 11, 253  
 935  
 243  
 Streptokokken 68  
 Reticulo endotheliales System 172  
 — s auch RES  
 Rezidive 39, 45, 56, 128, 131, 133, 136, 139, 140, 141, 145, 151, 152, 153, 154, 155, 230, 240, 241, 244  
 Rezidiv, rheumatisches 126f, 147, 149, 158, 178, 181  
 Rheumaanamnese 147, 163, 189  
 Rheumnarbe 36, 181  
 — s Narbe  
 — s Rezidiv.  
 Entzündung  
 E ulcero poly 179  
 Fruhinfiltrat  
 14.  
 Rheumatismus 15, 16, 108, 126f, 190, 259  
 —, Altersverteilung 127, 143, 161  
 —, Blutkultur bei 76, 78, 202, 206  
 —, geographische Verteilung 127  
 —, Morbiditätschwankungen 127  
 —, Pathogenese des 159f  
 —, Primarstadium 145  
 Rheumatyp 260, 262  
 Rhodotorula 213  
 Riffelung s Endokardriffelung  
 Rosnow Hirt  
 Rotlauf 213  
 Rotlaufpferde 2  
 Ruckfalle s Rez  
 Ruhende Bakteri  
 Saccharoseagar 104  
 — s auch Polysaccharidbildung  
 Saccharosebouillon 11  
 Saftstauung 42, 43f  
 — s auch Odem  
 Salmonella 213  
 Saponin 74  
 Schleimgewebe, embryonales 5, 6, 117  
 Schleimhautflora s Mundhöhle und Genitaltrakt.  
 Schleimige Umwandlung 141.  
 Schrankenfunktion 12, 14, 37, 43, 264  
 Schrumpfung 57f  
 Schwimmhaute 31, 109, 110, 120, 150  
 Sehnenfadenverwachsungen 139, 146  
 Sehnenfäden 40f, 58, 100, 110, 113, 114, 120, 128, 133, 136, 142, 150, 151, 153  
 Sektionstechnik 85  
 Selektion 243  
 Senabisisierung 31, 142, 161, 163, 172, 173, 214, 253f  
 Sepsis 34, 169, 175, 193, 197, 198, 201, 260  
 Seroase Endokarditis 28, 138  
 — s auch serose Entzündung und E serosa  
 — Entzündung 6f, 18, 20, 21, 33, 39, 40, 41, 44, 46, 50, 51, 52f, 54, 64, 122, 133, 144, 146, 179, 246, 247.  
 — bei der E ulcero polypos  
 Serumbouillon 76  
 Serumkrankheit 117  
 Serumschock 13  
 Serumtiere 142  
 Silberfärbung 19  
 Silberfibrillen 24, 44, 46, 113, 114, 115, 121, 122, 125, 135, 137, 183, 184  
 — s auch argentophilo  
 Sklerose 25, 31, 35, 38, 39, 41, 52f, 57, 58f, 60, 64, 108, 111, 116, 117, 141, 149f  
 — hyaline 152

- |                                  |                             |                  |            |                 |         |          |     |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------|------------|-----------------|---------|----------|-----|
| Sklerose s auch Hyalin und Narbe | Streptokokk                 | Grupp            | + 18       | Traumata        | h       | kg       | des |
| Skorbut 255                      | (rup                        | e                | 20         | Zahnfleisch     | h       | 201f     |     |
| Sodacarmin 255                   | (ru                         | e                | 19         | Trapanblau      | 204     |          |     |
| Speicherung 7, 36f 38            | Grupp                       | 1                | 101        | Trypanblau      | 174     |          |     |
| Speicherungsversuche 21          | Grupp                       | 1                | 101        | Trypt           | se      | 1        |     |
| 254f                             | hat                         | o                | 1          | T               | Sal-moz | *        |     |
| Spontanheilung 82 172 17         | k                           | 1                | arg        | Fiberk          | des     | 11       |     |
| 223, 224 262                     | k                           | 1                | 92         | Tusch           | 204     |          |     |
| Spontanmutanten 69 241           | uk                          | 1                | 104        | Typen           | f       | 7        | 1   |
| Spreading factor 97              | Pr                          | 1                | 94         | Typenverteilung | in      | 1        | 1   |
| Standardstämme 228               | Vac                         | 1                | 97         | 1092            |         |          |     |
| Staphylococcus albus 204         | Strept                      | 1                | 112        | s               | auch    | Viridans | 1   |
| Staphylokokken 212 233 43        | 1                           | 160f             |            | k               | ken     |          |     |
| Staphylokokkensepsis 94          | Strept                      | kk               | rnachw     | 1               |         |          |     |
| Sterilisierende Dosis 233 234    | Bl                          | den              | dir        | 1               |         |          |     |
| 236                              | Streptokokk                 | inscrum          | 141 191    | 1               |         |          |     |
| Sterilität des Blutstromes 81    | V                           | re               | terung     | des             | 106     |          |     |
| Sternaiblutkultur 80 81          | St                          | 1                | 160        |                 |         |          |     |
| Steuerung, celluläre 10 2 5      | Streptom                    | n                | 225 33     |                 |         |          |     |
| Stomatitis 204                   | Salendoth                   | 1                | 8 16 20 25 |                 |         |          |     |
| — s auch Gingivitis              | 29 37 39 41 43              |                  |            |                 |         |          |     |
| Streptobacillus 213              | 57 63 64 114 120 121        |                  |            |                 |         |          |     |
| Streptococcus bovis 98 104       | 123 131 132 16 152 179      |                  |            |                 |         |          |     |
| 109, 236                         | 185 246 253f 254f           |                  |            |                 |         |          |     |
| — durans 97                      | Sulfonamide                 | 230 237          |            |                 |         |          |     |
| — equinus 102 199                | Antagonismus                | f                | 67         |                 |         |          |     |
| — faecium 97                     | Sulfonamidresistenz         | 207 243          |            |                 |         |          |     |
| — glycerinaceus 97               | Supronal                    | 237              |            |                 |         |          |     |
| — lactis s Gruppe L              | Synergismus                 | 237              |            |                 |         |          |     |
| — liquefaciens 97                |                             |                  |            |                 |         |          |     |
| — M G 104                        | Teilungsgeschwin            | h                | 6          |                 |         |          |     |
| — mitis 103 104 109 20           | Terramycin                  | 224 236 244 24   |            |                 |         |          |     |
| 236                              | 237                         |                  |            |                 |         |          |     |
| — salivarius 99 101 102 103      | Thioglykolyt                | 69               |            |                 |         |          |     |
| 109, 205                         | Thioglykolyt                | 69               |            |                 |         |          |     |
| — s b s 98 103 104 10            | Thioglykolyt                | 69               |            |                 |         |          |     |
| 106, 107, 109 200, 20            | 86                          |                  |            |                 |         |          |     |
| 236                              | Thromben                    | 142 177 182 194  |            |                 |         |          |     |
| — thermophilus 102               | 273                         |                  |            |                 |         |          |     |
| — ubera 104                      | — s Thrombo                 |                  |            |                 |         |          |     |
| — viridans s Viridansstrepto     | Thrombendokarditis          | 21 30            |            |                 |         |          |     |
| kokken                           | 124 173 175 252             |                  |            |                 |         |          |     |
| — zymogenes 97                   | Thrombocten                 | 20               |            |                 |         |          |     |
| Streptokinase 96 160             | — s Blutplättchen           |                  |            |                 |         |          |     |
| Streptokokken, anaerobe 92       | Thrombophlebitis            | 31 114           |            |                 |         |          |     |
| 99                               | Thrombose                   | 15, 16 23 24, 30 |            |                 |         |          |     |
| —, Antigenstruktur 94 95         | 59 64 117 168 174 186       |                  |            |                 |         |          |     |
| 106                              | 187 199 247 254             |                  |            |                 |         |          |     |
| — Antikörper 160, 161 208        | s                           | auch             | Absehdang  |                 |         |          |     |
| 214                              | Thrombus                    | 144 169 246      |            |                 |         |          |     |
| — atypische vergrünende 101      | — s Thrombose und Ab        |                  |            |                 |         |          |     |
| —, biologische Typisierung       | scheidang                   |                  |            |                 |         |          |     |
| 92f, 201f                        | Tibatin                     | 66               |            |                 |         |          |     |
| — diphtheroide 91                | Tomatenbouillon             | 76               |            |                 |         |          |     |
| —, Gruppe A 95 160 162 199       | Tonsillektomie              | 165 202 203      |            |                 |         |          |     |
| 204 205 216, 233, 244            | Toxine                      | 159              |            |                 |         |          |     |
| 253 259 260 279                  | Toxinwirkung                | 12 32 36 159     |            |                 |         |          |     |
| — vergrünende 204 217            | 191                         |                  |            |                 |         |          |     |
| — Gruppe B 97, 199, 20           | Toxische Faktoren           | 44 104           |            |                 |         |          |     |
| —, Gruppe C 97, 170 205 208      | 159f 172 234                |                  |            |                 |         |          |     |
| 265                              | Transfusion                 | 217              |            |                 |         |          |     |
| — Gruppe D 97                    | Transmineralisation         | 13               |            |                 |         |          |     |
| — s auch Patetokokken            | Trauma der Klappe (exp)     | 253              |            |                 |         |          |     |
| —, Gruppe E s Str ubera          | Traumata physiologische der |                  |            |                 |         |          |     |
|                                  | Klappe                      | 158              |            |                 |         |          |     |



Verunreinigung der Blutkultur 77.	Virulenzdrosselung 2, 92, 100, 166	Wasserstoffionenkonzentration s PH
Verweildauer im Blut 208	- - -	Farbung 123,
Viridansstreptokokken 65f, 83, 99f, 197f, 202, 203, 204, 211, 215, 216, 217 227f		r Antibiotica
—, Antigenstruktur 106f	—su	
—, Antikörper gegen 73, 208, 214	Vorbehandlung 253f	
—, biochemische Typen 102	Wachstumsbehinderung 65	Zählung in der Kammer 66
—, Nachweis 65f	Wachstumsgeschwindigkeit 232, 234 240, 241	Zahnextraktion 69, 73, 74, 83, 158, 175, 202f
—, Typen 107	Wandendokard, Beteiligung bei Rheuma 148	Zahnfleischerkrankungen s Gingivitis
—, Typenverteilung 203	Wandendokarditis 59	Zahnwurzelkanäle 199
—, Typisierungsmöglichkeiten 84, 99f, 166 167 189, 218, 244	Warburg Methode 229	Zellatmung s Atmung
—, Vorkommen 199f	Warze 30, 113	Zonenphanomen 235 236
Virulenz 2, 142, 149, 175, 192, 197, 215, 262, 263, 278	—, scrose 134 135	Zuchtbarkeit 66, 79
— s auch Pathogenität	Warzenbildung 18 22, 23f, 25f, 130, 143 198	Zwischenstruktur 55
Virulenzabschwächung 166, 215, 243	Warzenstadien 144f	Zwischensubstanz 25 — s auch Grundsubstanz.
		Zylinderagar 76

